

適正使用ガイド

ベルスピティを安全にご使用いただくために



スフィンゴシン 1-リン酸受容体 (S1P_{1,4,5}) 調節薬

薬価基準未収載

ベルスピティ[®]錠 2mg

Velsipity[®] Tablets 2mg エトラシモド L-アルギニン錠

劇薬、処方箋医薬品^(注)

(注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

発売
準備中

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]

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]

はじめに

この適正使用ガイドは、ベルスピティ®錠（一般名：エトラシモド L-アルギニン）（以下、本剤）の適正使用の推進と安全性確保の一助として作成しました。本剤を適正に使用していただくために、治療スケジュール、対象患者の選択、患者への説明、投与前及び投与中の問診・検査、投与にあたっての注意事項、注意すべき副作用とその対策について紹介しています。最新の電子添文と併せて本冊子を熟読いただき、内容を十分にご理解いただいた上で本剤をご処方ください。

本剤は、スフィンゴシン 1-リン酸 (S1P) 受容体1、4及び5 (S1P_{1,4,5}) に対し選択的に作用するS1P受容体調節薬です。本剤は、リンパ球のS1P₁受容体に作用してリンパ節からの移動を抑制し、血中のリンパ球数を減少させます¹⁾。潰瘍性大腸炎において、本剤は炎症組織に動員される血中リンパ球数を減少させることにより炎症を抑制し、治療効果を示すと考えられます^{2), 3)}。

本剤は、中等症から重症の成人潰瘍性大腸炎患者を対象とした第Ⅲ相試験3試験において有効性及び安全性が確認されたことから、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ました。

■ 主な臨床試験

開発相	試験番号	試験デザイン	対象	症例数	剤形、用法・用量、投与経路	治験期間
第Ⅱ相	APD334-003	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	中等症から重症の活動性UC患者	156	ベルスピティ1mg及び2mgカプセル QD、経口 3群 (1mgカプセル、2mgカプセル、プラセボに1:1:1で割り付け)	12週間
	APD334-203	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	54 J: 54	ベルスピティ1mg及び2mg錠 QD、経口 3群 (1mg錠、2mg錠、プラセボに1:1:1で割り付け)	12週間
第Ⅲ相	APD334-301/ ELEVATE UC 52	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	ベルスピティ2mg錠 QD、経口 2群 (2mg錠又はプラセボに2:1で割り付け)	52週間
	APD334-302/ ELEVATE UC 12	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 J: 48	ベルスピティ2mg錠 QD、経口 2群 (2mg錠又はプラセボに2:1で割り付け)	12週間
	APD334-308/ ELEVATE UC 40 Japan	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	中等症から重症の活動性UC患者	42 J: 42	ベルスピティ2mg錠 QD、経口	40週間
	APD334-303	非盲検	中等症から重症の活動性UC患者	912 J: 未定	ベルスピティ2mg錠 QD、経口	260週間

UC：潰瘍性大腸炎、QD：1日1回、J：日本人症例数

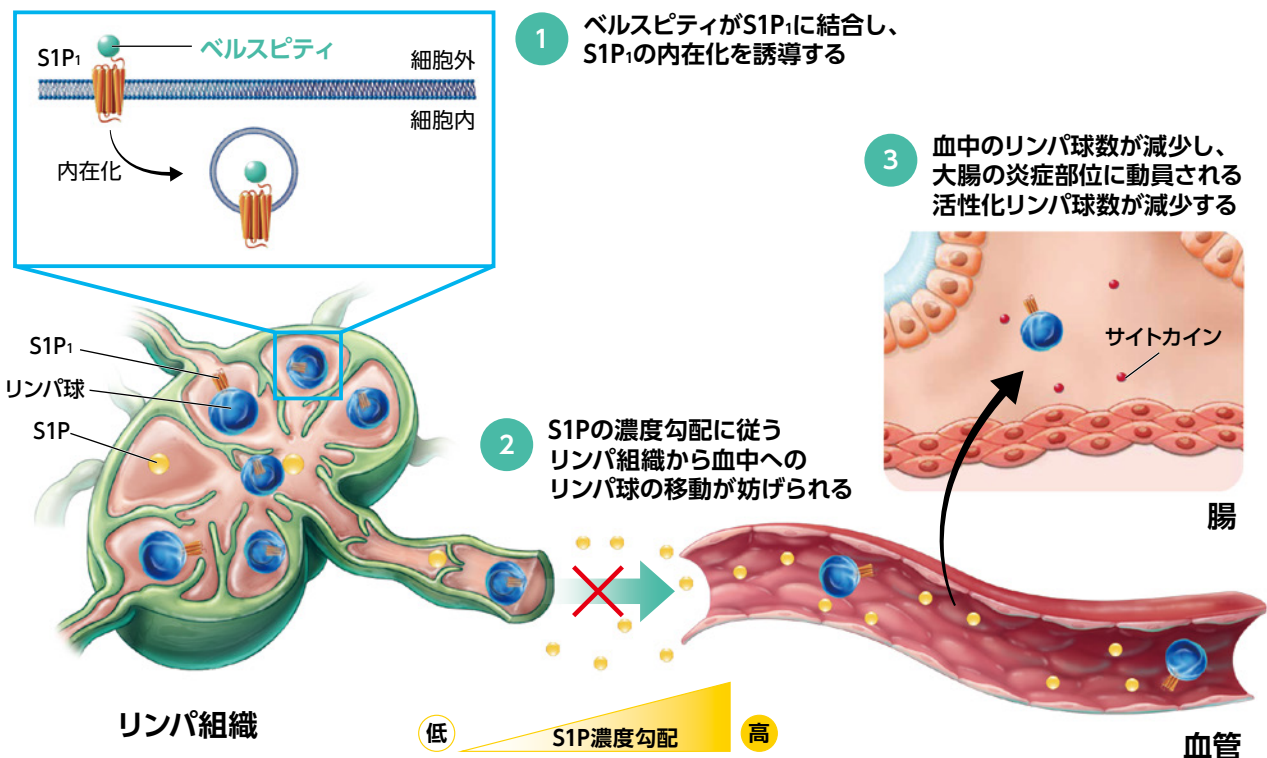
1) Brinkmann, V. et al.: Nat Rev Drug Discov 9(11): 883, 2010

2) Danese, S. et al.: J Crohns Colitis 12(suppl_2): S678, 2018 (著者にPfizer社と利益相反のあるものが含まれる。)

3) Neurath, MF.: Nat Rev Immunol 14(5): 329, 2014

S1P受容体調節薬である本剤は、S1P_{1,4,5}に選択的に作用し、S1P₁に対して完全アゴニスト作用を、S1P_{4,5}に対して部分的なアゴニスト作用を示します¹⁾。本剤はS1P₁と結合すると機能的アンタゴニストとして作用し、S1P₁の内在化を誘導します¹⁾。これによりリンパ球の細胞表面におけるS1P₁の発現が低下すると、S1Pの濃度勾配に従うリンパ組織から血中へのリンパ球の移動が妨げられ、血中のリンパ球数が減少することで大腸の炎症部位に動員される活性化リンパ球数が減少します¹⁾。

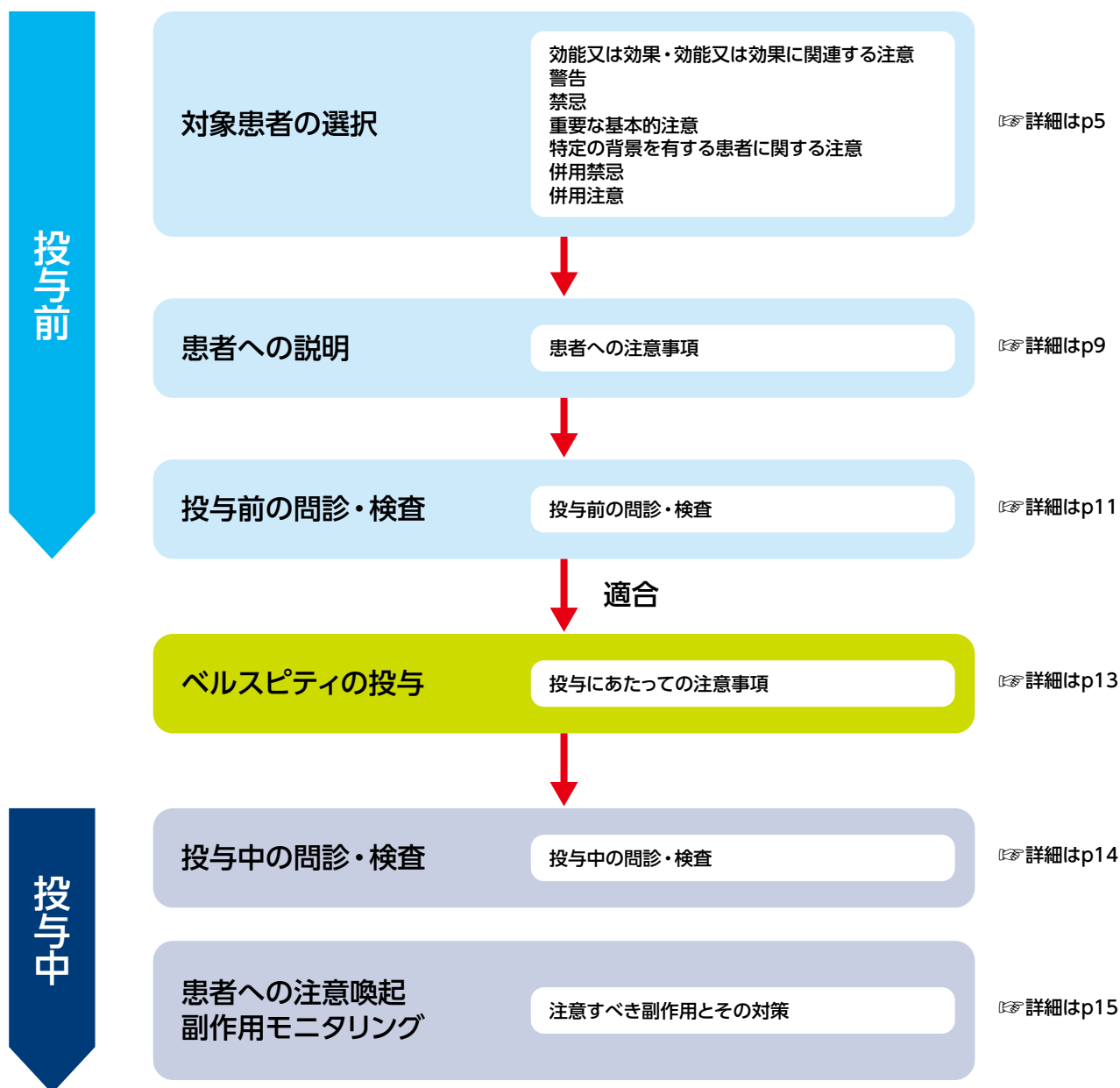
■ 本剤の作用機序¹⁾⁻⁴⁾ イメージ図



1) Wils, P. et al. : Immunotherapy 15(5): 311, 2023 (著者にPfizer社から謝礼を受領しているものが含まれる。)
 2) Ungaro, R. et al. : Lancet 389(10080): 1756, 2017 (著者にPfizer社からコンサルタント料等を受領しているものが含まれる。)
 3) Danese, S. et al. : J Crohns Colitis 12(suppl_2): S678, 2018 (著者にPfizer社と利益相反のあるものが含まれる。)
 4) Olivera, P. et al. : Gut 66(2): 199, 2017 (著者にPfizer社からコンサルタント料を受領しているものが含まれる。)

目次

治療スケジュール	4
対象患者の選択	5
患者への説明	9
投与前の問診・検査	11
投与にあたっての注意事項	13
投与中の問診・検査	14
注意すべき副作用とその対策	15
1. 黄斑浮腫	15
2. 徐脈性不整脈(伝導障害を含む)	17
3. 感染症(進行性多巣性白質脳症[PML]を含む)	19
4. リンパ球数減少	21
5. 肝機能障害	23
6. 妊娠、胎児に対するリスク(生殖発生毒性)	25
7. 悪性腫瘍	26
8. 可逆性後白質脳症症候群(PRES)、痙攣	27
9. 血栓塞栓症	28
10. 呼吸器関連事象	29
11. QT延長	30
副作用一覧	31
Drug Information	37



治療スケジュール

対象患者の選択

患者への説明

投与前の問診・検査

投与にあたっての
注意事項

投与中の問診・検査

注意すべき副作用と
その対策

副作用一覧

対象患者の選択

本剤の投与前に以下をご確認いただき、適切な患者を選択してください。

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]

警告

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]

禁忌(次の患者には投与しないこと)

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]

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/mm³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/mm³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ヵ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。

特定の背景を有する患者に関する注意

対象	解説
徐脈性不整脈及び房室伝導遅延のリスクが高い患者[9.1.1参照]	本剤の投与によって、失神や転倒などの臨床的に重大な随伴症状を伴う症候性徐脈（伝導障害を含む）があらわれる可能性があります。 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してください。 ・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してください。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してください。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してください。処置が必要な場合は、一晚測定を続け、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してください。なお、本剤を休薬し、投与再開する場合も、同様の測定を行ってください。 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してください。

対象患者の選択

感染症のある患者（重篤な感染症のある患者を除く）[9.1.2参照]	本剤は免疫系に抑制的に作用するため、感染症のリスクを増大させるおそれがあります。
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[9.1.3参照]	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してください。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してください。
重度の呼吸器疾患を有する患者[9.1.4参照]	重度の呼吸器疾患を有する患者は、症状が悪化するおそれがあります。本剤を慎重に投与してください。
肝機能障害患者[9.3参照]	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあります。また、肝機能障害がさらに悪化するおそれがあります。患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意してください。
生殖能を有する者[9.4参照]	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してください。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してください。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してください。動物実験（ラット及びウサギ）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ます。
妊婦[9.5参照]	妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないでください。動物実験において、胚・胎児死亡率の増加及び催奇形性が認められています。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ます。
授乳婦[9.6参照]	投与しないことが望ましいとされます。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ます。
小児等[9.7参照]	小児等を対象とした臨床試験は実施していません。
高齢者[9.8参照]	患者の状態を観察しながら慎重に投与してください。一般に生理機能が低下していることが多くあります。

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ため、生ワクチンを接種する必要がある場合、本剤投与開始4週間以上前に接種してください。また、本剤の投与中及び投与終了後最低2週間は接種を避けてください。	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ります。

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ため、併用しないことが望まれます。 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ため、併用しないことが望まれます。	本剤の代謝が阻害され、曝露量が増加する可能性があります。
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ため併用しないことが望まれます。	本剤の代謝が促進され、曝露量が減少する可能性があります。
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ります。これらの薬剤と併用する際には注意してください。	心拍数減少に付加的に作用する可能性があります。
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ります。これらの薬剤とは併用しないことが望まれます。	心拍数減少に付加的に作用する可能性があります。
QT延長を起こすことが知られている薬剤 クラスIa抗不整脈剤 キニジン プロカインアミド等 クラスIII抗不整脈剤 アミオダロン ソタロール等 [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り、それによりQT延長及びTorsade de pointesを生じる可能性があります。これらの薬剤とは併用しないことが望まれます。	心拍数減少に付加的に作用する可能性があります。
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してください。	免疫系へ付加的な影響を及ぼす可能性があります。
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ります。	免疫系に抑制的な作用を及ぼす可能性があります。

患者への説明

■ 患者への注意事項

本剤の投与にあたっては、患者又はその家族に対して、本剤のベネフィット及びリスクをご理解いただくために十分説明してから投与を開始してください。

- 本剤の投与開始後に一過性の心拍数減少及び房室伝導遅延があらわれることがあります。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、主治医に伝えてください。特に本剤の投与初期や投与再開時は、十分注意してください。
- 黄斑浮腫という目の疾患があらわれることがあるので、定期的に眼科学的検査を実施する必要があります。視覚の変化を感じたら、主治医に伝えてください。
- 感染症に注意する必要があります。
- 進行性多巣性白質脳症(PML)に注意する必要があります。意識の低下、認知障害(忘れっぽくなる、ぼんやりする)、身体の片側が麻痺する、手足が麻痺する、言葉がうまく出てこない、眼が見えにくいなどの症状があらわれた場合は、速やかに主治医に伝えてください。
- 肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を実施する必要があります。
- めまいがあらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意してください。
- 本剤との関連は不明ですが、皮膚悪性腫瘍を含む悪性腫瘍に注意する必要があります。皮膚に異常がみられた場合には、速やかに主治医に伝えてください。
- 本剤との関連は不明ですが、可逆性後白質脳症症候群(PRES)及び痙攣といった神経学的事象に注意する必要があります。頭痛、意識の低下、痙攣、眼が見えにくいなどの症状があらわれた場合には、速やかに主治医に伝えてください。
- 生ワクチンは接種できません。
- 妊娠している又は妊娠している可能性のある女性には投与できません。
- 授乳している女性は、授乳しないことが望ましいとされます。
- 妊娠可能な女性への投与では、本剤が胎児に悪影響を及ぼす可能性があるため、本剤投与中及び最終投与後7日間は、適切な避妊を実施してください。
本剤投与中に妊娠が確認された場合には、直ちに投与を中止してください。

本剤の投与中に異変を感じた場合には、速やかに医療機関(主治医、看護師、薬剤師等)に連絡するようご指導ください。

患者説明用資材として、「ベルスピティを服用される潰瘍性大腸炎患者さんへ」をご用意しております。患者への説明にご活用ください。

治療スケジュール

対象患者の選択

患者への説明

投与前の問診・検査

投与にあたっての
注意事項

投与中の問診・検査

注意すべき副作用と
その対策

副作用一覧

投与前の問診・検査

本剤の投与前に以下の項目について問診・検査を実施し、患者の状態を確認してください。

赤字に該当する患者には、本剤の投与は禁忌です。

患者の状態				対処		
合併症		本剤の成分に対する過敏症の既往歴	☐ なし	☐ あり	➡	本剤の投与は禁忌です。投与できません。
	感染症	重篤な感染症の合併	☐ なし	☐ あり	➡	本剤の投与は禁忌です。投与できません。
		感染症の合併	☐ なし	☐ あり	➡	患者の状態を十分に観察し、慎重に投与してください。
	心血管系	6ヵ月以内の心筋梗塞、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度の心不全の発症	☐ なし	☐ あり	➡	本剤の投与は禁忌です。投与できません。
		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合併（ペースメーカー使用患者を除く）	☐ なし	☐ あり	➡	本剤の投与は禁忌です。投与できません。
		徐脈性不整脈及び房室伝導遅延のリスクが高い患者*	☐ なし	☐ あり	➡	本剤を投与する前に、専門医へ相談し、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してください。 投与開始前に、脈拍、血圧及び心電図を測定してください。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してください。 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してください。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してください。 なお、本剤を休薬し、投与再開する場合も、同様の測定を行ってください。 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してください。
	その他	重度の呼吸器疾患の合併	☐ なし	☐ あり	➡	患者の状態を十分に観察し、慎重に投与してください。必要に応じて専門医と連携してください。
		肝機能障害の合併	☐ なし	☐ あり	➡	患者の状態を十分に観察し、慎重に投与してください。必要に応じて専門医と連携してください。
		糖尿病、ぶどう膜炎、網膜疾患の既往又は合併	☐ なし	☐ あり	➡	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してください。 定期的な眼科学的検査の間隔と内容は、患者の状態に基づいて専門医と連携して決定してください。

生殖能	生殖能を有する者	☐ 該当しない	☐ 該当する →	妊娠する可能性のある女性に投与する場合、投与中及び最終投与後7日間は避妊する必要があること及び適切な避妊法を説明してください。
妊産婦	妊婦又は妊娠している可能性のある女性	☐ 該当しない	☐ 該当する →	本剤の投与は禁忌です。投与できません。
	授乳中	☐ 該当しない	☐ 該当する →	本剤投与中は授乳しないことが望ましいと説明してください。
年齢	小児等	☐ 該当しない	☐ 該当する →	小児等を対象とした臨床試験は実施していないため、安全性は確立していません。
	高齢者	☐ 該当しない	☐ 該当する →	患者の状態を十分に観察し、慎重に投与してください。
生ワクチン接種の予定		☐ なし	☐ あり →	本剤の投与は禁忌です。投与できません。

治療スケジュール

対象患者の選択

患者への説明

投与前の問診・検査

投与にあたっての注意事項

投与中の問診・検査

注意すべき副作用とその対策

副作用一覧

■ 投与前の検査

検査	
心電図検査	心電図検査を行い、心伝導系に異常がないか確認してください。
血液検査	リンパ球数を含めた全血球数の検査値を確認してください。
肝機能検査	過去6ヵ月以内の肝機能検査値(ALT、AST、ビリルビン等)を確認してください。
徐脈性不整脈及び房室伝導遅延のリスクが高い患者*	
脈拍、血圧、心電図検査	投与前に、心電図検査に加え、脈拍、血圧を測定してください。 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してください。
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	
眼科学的検査	眼底検査を含む眼科学的検査を実施してください。

※ 徐脈性不整脈及び房室伝導遅延のリスクが高い以下のような患者

- ・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)

投与にあたっての注意事項

■ 投与方法

本剤の用法及び用量、用法及び用量に関連する注意は以下のとおりです。

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。

用法及び用量に関連する注意[7.参照]

- ・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]
- ・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。

他科連携のお願い

本剤の使用にあたり、副作用発現等に備えて、循環器科及び眼科と連携が図れる体制の構築をお願いします。

徐脈性不整脈 (p17参照)

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してください。

黄斑浮腫 (p15参照)

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してください。

■ 投与中の検査

本剤の投与中は、以下の項目について検査を実施し、患者の状態を確認してください。

検査	
血液検査	定期的に、リンパ球数を含めた全血球数の検査値を確認してください。 リンパ球数が200/mm ³ 未満となった場合には投与を中断して、患者の状態を慎重に観察し、感染症の徴候に注意してください。 投与再開は、リンパ球数500/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してください。
肝機能検査	定期的に、肝機能検査値 (ALT、AST、ビリルビン等)を確認してください。
眼科学的検査	定期的に、眼底検査を含む眼科学的検査を実施してください。

以下の症状があらわれた場合は、適切な処置を行ってください。

患者の状態			対処
黄斑浮腫が疑われる視覚の変化	☐ なし	☐ あり	異常が認められた場合は、眼底検査を含む眼科学的検査を実施してください。 黄斑浮腫が認められた場合は、本剤の投与を中止してください。
徐脈性不整脈(伝導障害を含む)に関連する徴候又は症状	☐ なし	☐ あり	本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。
感染症	☐ なし	☐ あり	重篤な感染症があらわれた場合には、休薬し、適切な処置を行ってください。
進行性多巣性白質脳症(PML)が疑われる症状 (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)	☐ なし	☐ あり	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、適切な処置を行ってください。
可逆性後白質脳症症候群(PRES)が疑われる症状 (頭痛、意識障害、痙攣、視力障害等)	☐ なし	☐ あり	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、適切な処置を行ってください。
肝機能障害が疑われる症状 (悪心、嘔吐、腹痛、疲労、食欲不振、黄疸、暗色尿等)	☐ なし	☐ あり	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、適切な処置を行ってください。
妊娠	☐ なし	☐ あり	直ちに投与を中止してください。
悪性腫瘍	☐ なし	☐ あり	専門医と連携し、適切な処置を行ってください。

注意すべき副作用とその対策

1. 黄斑浮腫

■ 対処方法/投与中の注意事項

- ◆ 黄斑浮腫があらわれる可能性があるため、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してください。
- ◆ 黄斑浮腫の発現は、特に投与開始後3～4ヵ月以内に注意する必要があります。欧州製品特性概要 (SmPC) では、投与開始後3～4ヵ月以内に眼科学的検査を行うことが推奨されています。
- ◆ 視覚の変化に注意してください。視覚の変化が認められた場合は、眼底検査などの眼科学的検査を実施してください。
- ◆ 黄斑浮腫があらわれた場合は、本剤の投与を中止してください。

<糖尿病、ぶどう膜炎、網膜疾患がある又はその既往歴がある患者>

- ◆ 黄斑浮腫が発現するリスクが増大するため、本剤投与開始前に眼底検査を含む眼科学的検査を実施してください。
- ◆ 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してください。
- ◆ 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してください。

■ 背景

本剤を含むS1P受容体調節薬は、黄斑浮腫のリスク増加との関連性が指摘されています。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考えられています。

■ 発現頻度

全体(海外及び国際共同第Ⅲ相試験) [海外データ]

中等症から重症の活動期にある潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外第Ⅲ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験の併合解析(Pivotal UC Pool)※において、黄斑浮腫を発現した患者の割合は、本剤2mg群で0.4%(2/527例)、プラセボ群で0.4%(1/260例)でした。

※ 海外第Ⅲ相試験 (APD334-301/ELEVATE UC 52試験)、国際共同第Ⅲ相試験 (APD334-302/ELEVATE UC 12試験)
データカットオフ日: 2022年8月30日

日本人(国際共同第Ⅲ相試験日本人集団及び国内臨床試験)

中等症から重症の活動期にある潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験における日本人集団及び国内第Ⅲ相試験、国内第Ⅱ相試験の併合解析 (Japanese Placebo-Controlled UC Pool)※¹において、黄斑浮腫を発現した患者の割合は、本剤2mg群で2.0%(1/51例)でした。本剤1mg群及びプラセボ群では黄斑浮腫の発現は認められませんでした。

長期投与(52週以上)を行った国際共同第Ⅲ相非盲検継続投与試験における日本人集団を含む併合解析 (Japanese All UC Pool)※²において、黄斑浮腫を発現した患者の割合は、本剤2mg群で1.1%(1/93例)でした。本剤1mg群及びプラセボ群では黄斑浮腫の発現は認められませんでした。

※1 国際共同第Ⅲ相試験 (APD334-302/ELEVATE UC 12試験)、国内第Ⅲ相継続投与試験 (APD334-308/ELEVATE UC 40 Japan試験)、国内第Ⅱ相用量設定試験 (APD334-203試験)

データカットオフ日: 2022年8月30日

※2 国際共同第Ⅲ相試験 (APD334-302/ELEVATE UC 12試験)、国内第Ⅲ相継続投与試験 (APD334-308/ELEVATE UC 40 Japan試験)、国内第Ⅱ相用量設定試験 (APD334-203試験)、国際共同第Ⅲ相非盲検継続投与試験 (APD334-303試験)

データカットオフ日: 2024年9月18日

■ 発現症例の詳細

全体 (海外及び国際共同第Ⅲ相試験) [海外データ]

本剤2mg群では、APD334-301/ELEVATE UC 52試験及びAPD334-302/ELEVATE UC 12試験の各1例、プラセボ群では、APD334-302/ELEVATE UC 12試験の1例に黄斑浮腫の発現が認められました。本剤2mg群における事象はいずれも投与開始後4ヵ月以内に発現しました。

• APD334-301/ELEVATE UC 52試験の本剤2mg群の1例

投与開始から74日目に黄斑浮腫 (グレード2、本剤との関連あり) の発現が認められました。投与開始から75日目に本剤の投与を中止し、黄斑浮腫の治療を行いました。本事象は66日間継続し、投与開始から139日目に回復しました。

• APD334-302/ELEVATE UC 12試験の本剤2mg群の1例

投与開始から86日目に黄斑浮腫 (グレード1、本剤との関連なし) の発現が認められましたが、本剤に対する措置及び黄斑浮腫の治療は行われませんでした。投与開始から73日目にぶどう膜炎を発現し、投与開始から121日目に回復しました。

• APD334-302/ELEVATE UC 12試験のプラセボ群の1例

投与開始から94日目に黄斑浮腫 (グレード1) の発現が認められましたが、本事象に対する治療は行われませんでした。投与開始から399日目時点では、転帰は軽快とみなされました。

日本人 (国際共同第Ⅲ相試験日本人集団及び国内臨床試験)

Japanese Placebo-Controlled UC Pool^{※1}では本剤2mg群の1例で非重篤の黄斑浮腫 (グレード1、本剤との関連なし) が認められ、Japanese All UC Pool^{※2}では同患者で2回目の黄斑浮腫 (グレード1、本剤との関連なし) が認められました。いずれの黄斑浮腫も、発現時に非重篤のぶどう膜炎 (本剤との関連なし) を併発していました。黄斑浮腫及びぶどう膜炎に対して本剤の投与中止又は用量変更は行われず、いずれの事象も回復しました。

※1 国際共同第Ⅲ相試験 (APD334-302/ELEVATE UC 12試験)、国内第Ⅲ相継続投与試験 (APD334-308/ELEVATE UC 40 Japan試験)、国内第Ⅱ相用量設定試験 (APD334-203試験)

データカットオフ日: 2022年8月30日

※2 国際共同第Ⅲ相試験 (APD334-302/ELEVATE UC 12試験)、国内第Ⅲ相継続投与試験 (APD334-308/ELEVATE UC 40 Japan試験)、国内第Ⅱ相用量設定試験 (APD334-203試験)、国際共同第Ⅲ相非盲検継続投与試験 (APD334-303試験)

データカットオフ日: 2024年9月18日

6. 用法及び用量

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。

注意すべき副作用とその対策

2. 徐脈性不整脈(伝導障害を含む)

■ 対処方法/投与中の注意事項

- ◆ 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ことがあるため、適切な処置が行える管理下で本剤の投与を開始してください。
- ◆ 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してください。
- ◆ 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説明してください。特に投与初期(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、十分注意してください。
- ◆ 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、適切な処置を行ってください。
- ◆ 7日間以上連続して休薬した後に本剤の投与を再開する場合は、初回評価の結果、患者特性の変化及び休薬期間に応じて、ベースライン時の心電図検査及びモニタリングの再実施を検討してください。

<徐脈性不整脈及び房室伝導遅延のリスクが高い患者の場合>

- ◆ 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してください。
- ◆ 本剤投与開始前に、脈拍、血圧及び心電図を測定してください。
- ◆ 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してください。脈拍、血圧又は心電図に異常が認められた場合は、回復するまで継続して脈拍、血圧及び心電図を測定してください。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してください。
- ◆ 本剤を休薬し、投与再開する場合も、同様の測定を行ってください。
- ◆ 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してください。

■ 背景

本剤の投与を開始すると、心拍数減少及び房室伝導遅延が一時的に生じる可能性があります。

■ 発現頻度

全体(海外及び国際共同第Ⅲ相試験) [海外データ]

中等症から重症の活動期にある潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外第Ⅲ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験の併合解析(Pivotal UC Pool)※において、心臓障害(SOC)に分類される有害事象の発現割合は本剤2mg群4.0%(21/527例)、プラセボ群1.5%(4/260例)でした。

徐脈に関連する有害事象としては、本剤2mg群で徐脈が0.9%(5/527例)、洞性徐脈が0.8%(4/527例)、第一度房室ブロックが0.4%(2/527例)、第二度房室ブロックが0.2%(1/527例)に認められました。

※ 海外第Ⅲ相試験(APD334-301/ELEVATE UC 52試験)、国際共同第Ⅲ相試験(APD334-302/ELEVATE UC 12試験)
データカットオフ日: 2022年8月30日

日本人(国際共同第Ⅲ相試験日本人集団及び国内臨床試験)

中等症から重症の活動期にある潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験における日本人集団及び国内第Ⅲ相試験、国内第Ⅱ相試験の併合解析(Japanese Placebo-Controlled UC Pool)^{※1}において、心臓障害(SOC)に分類される有害事象は本剤2mg群5.9%(3/51例)に認められ、本剤1mg群及びプラセボ群では認められませんでした。

徐脈に関連する有害事象としては、本剤2mg群で徐脈及び洞性徐脈が各2.0%(1/51例)に認められました。

長期投与(52週以上)を行った国際共同第Ⅲ相非盲検継続投与試験における日本人集団を含む併合解析(Japanese All UC Pool)^{※2}において、心臓障害(SOC)に分類される有害事象は本剤2mg群5.4%(5/93例)に認められ、本剤1mg群及びプラセボ群では認められませんでした。

徐脈に関連する有害事象としては、本剤2mg群で徐脈、洞性徐脈及び第一度房室ブロックが各1.1%(1/93例)に認められました。

※1 国際共同第Ⅲ相試験(APD334-302/ELEVATE UC 12試験)、国内第Ⅲ相継続投与試験(APD334-308/ELEVATE UC 40 Japan試験)、国内第Ⅱ相用量設定試験(APD334-203試験)

データカットオフ日: 2022年8月30日

※2 国際共同第Ⅲ相試験(APD334-302/ELEVATE UC 12試験)、国内第Ⅲ相継続投与試験(APD334-308/ELEVATE UC 40 Japan試験)、国内第Ⅱ相用量設定試験(APD334-203試験)、国際共同第Ⅲ相非盲検継続投与試験(APD334-303試験)

データカットオフ日: 2024年9月18日

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。

注意すべき副作用とその対策

3. 感染症(進行性多巣性白質脳症[PML]を含む)

■ 対処方法/投与中の注意事項

- ◆ 重篤な感染症が発現した場合は、本剤を休業し、適切な処置を行ってください。
- ◆ 本剤によるリンパ球数減少は、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してください。

■ 背景

本剤がS1P₁に結合すると、S1P₁の濃度勾配に従ったリンパ球の遊走が妨げられ、血中のリンパ球数が減少します^{1), 2)}。このため、本剤は進行性多巣性白質脳症(PML)を含む感染症のリスクを増加させる可能性があります。

1) 効力を裏付ける試験 *In vivo* (CTD2.6.2.2.2)

2) 薬力学 (CTD2.7.2.3.2)

■ 発現頻度

全体(海外及び国際共同第Ⅲ相試験) [海外データ]

中等症から重症の活動期にある潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外第Ⅲ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験の併合解析(Pivotal UC Pool)※において、感染症および寄生虫症(SOC)に分類される有害事象の発現割合は、本剤2mg群18.8%(99/527例)、プラセボ群17.7%(46/260例)でした。

感染症および寄生虫症(SOC)に分類される重篤な有害事象は、本剤2mg群で0.6%(3/527例)、プラセボ群で1.9%(5/260例)に認められました。本剤2mg群の内訳は、グレード2のCOVID-19肺炎が1例、グレード3のCOVID-19及び細菌性肺炎が各1例でした。

※ 海外第Ⅲ相試験(APD334-301/ELEVATE UC 52試験)、国際共同第Ⅲ相試験(APD334-302/ELEVATE UC 12試験)
データカットオフ日: 2022年8月30日

日本人(国際共同第Ⅲ相試験日本人集団及び国内臨床試験)

中等症から重症の活動期にある潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験における日本人集団及び国内第Ⅲ相試験、国内第Ⅱ相試験の併合解析(Japanese Placebo-Controlled UC Pool)※¹⁾において、感染症および寄生虫症(SOC)に分類される有害事象の発現割合は、本剤2mg群25.5%(13/51例)、プラセボ群20.6%(7/34例)でした。本剤1mg群では該当する有害事象は認められませんでした。

感染症および寄生虫症(SOC)に分類される重篤な有害事象は、本剤2mg群で2.0%(1/51例)に認められ、内訳はCOVID-19 1例でした。本剤1mg群及びプラセボ群では該当する重篤な有害事象は認められませんでした。

長期投与(52週以上)を行った国際共同第Ⅲ相非盲検継続投与試験における日本人集団を含む併合解析(Japanese All UC Pool)※²⁾において、感染症および寄生虫症(SOC)に分類される有害事象の発現割合は、本剤2mg群65.6%(61/93例)、プラセボ群20.6%(7/34例)でした。本剤1mg群では該当する有害事象は認められませんでした。

感染症および寄生虫症(SOC)に分類される重篤な有害事象は、本剤2mg群で2.2%(2/93例)に認められ、内訳はCOVID-19、肛門膿瘍各1例でした。

※¹⁾ 国際共同第Ⅲ相試験(APD334-302/ELEVATE UC 12試験)、国内第Ⅲ相継続投与試験(APD334-308/ELEVATE UC 40 Japan試験)、国内第Ⅱ相用量設定試験(APD334-203試験)

データカットオフ日: 2022年8月30日

※²⁾ 国際共同第Ⅲ相試験(APD334-302/ELEVATE UC 12試験)、国内第Ⅲ相継続投与試験(APD334-308/ELEVATE UC 40 Japan試験)、国内第Ⅱ相用量設定試験(APD334-203試験)、国際共同第Ⅲ相非盲検継続投与試験(APD334-303試験)

データカットオフ日: 2024年9月18日

進行性多巣性白質脳症(PML)

■ 対処方法/投与中の注意事項

- ◆ 進行性多巣性白質脳症(PML)が疑われる症状(意識障害、認知障害、麻痺症状[片麻痺、四肢麻痺]、言語障害、視覚障害など)に注意してください。
- ◆ 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してください。
- ◆ PMLが疑われる症状がある場合には、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、適切な処置を行ってください。

■ 背景

他のS1P受容体調節薬を投与した多発性硬化症患者において、PMLが報告されています。PMLは主に免疫不全患者で発現する日和見感染で、JCウイルスによって引き起こされる多発性の脱髄病変を呈する中枢神経感染症です。PMLに伴う典型的な症状は多様であり、認知機能障害や片麻痺、構音障害のほか、性格変化や異常行動などの精神症状や感覚障害などもみられ、数日から数週間で進行します¹⁾。

1) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 編：進行性多巣性白質脳症(Progressive multifocal leukoencephalopathy : PML)診療ガイドライン 2023 : 18, 2023

■ 発現頻度

全体(海外及び国際共同第Ⅲ相試験) [海外データ]

中等症から重症の活動期にある潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外第Ⅲ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験の併合解析(Pivotal UC Pool)※において、PMLの発現は認められませんでした。

※ 海外第Ⅲ相試験(APD334-301/ELEVATE UC 52試験)、国際共同第Ⅲ相試験(APD334-302/ELEVATE UC 12試験)
データカットオフ日：2022年8月30日

日本人(国際共同第Ⅲ相試験日本人集団及び国内臨床試験)

中等症から重症の活動期にある潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験における日本人集団及び国内第Ⅲ相試験、国内第Ⅱ相試験の併合解析(Japanese Placebo-Controlled UC Pool)※¹⁾において、PMLの発現は認められませんでした。

長期投与(52週以上)を行った国際共同第Ⅲ相非盲検継続投与試験における日本人集団を含む併合解析(Japanese All UC Pool)※²⁾において、PMLの発現は認められませんでした。

※¹⁾ 国際共同第Ⅲ相試験(APD334-302/ELEVATE UC 12試験)、国内第Ⅲ相継続投与試験(APD334-308/ELEVATE UC 40 Japan試験)、国内第Ⅱ相用量設定試験(APD334-203試験)

データカットオフ日：2022年8月30日

※²⁾ 国際共同第Ⅲ相試験(APD334-302/ELEVATE UC 12試験)、国内第Ⅲ相継続投与試験(APD334-308/ELEVATE UC 40 Japan試験)、国内第Ⅱ相用量設定試験(APD334-203試験)、国際共同第Ⅲ相非盲検継続投与試験(APD334-303試験)

データカットオフ日：2024年9月18日

6. 用法及び用量

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。

4. リンパ球数減少

■ 対処方法/投与中の注意事項

- ◆ 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てください。
- ◆ 本剤投与中は定期的に、リンパ球数を含めた全血球数の検査値を確認してください。
- ◆ 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してください。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してください。
- ◆ 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してください。

■ 背景

本剤の薬理作用により循環血中のリンパ球数が減少します。

■ 発現頻度

全体(海外及び国際共同第Ⅲ相試験) [海外データ]

中等症から重症の活動期にある潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外第Ⅲ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験の併合解析(Pivotal UC Pool)※において、リンパ球数減少に関連する有害事象として、本剤2mg群でリンパ球数減少が0.4%(2/527例)、リンパ球減少症が0.2%(1/527例)に認められ、プラセボ群では認められませんでした。リンパ球数が $200/\text{mm}^3$ 未満であった患者は、治験薬の最終投与時で本剤2mg群の1.2%(6/512例)、ベースライン後のいずれかの時点で本剤2mg群の3.5%(18/519例)に認められ、プラセボ群ではいずれも認められませんでした。

リンパ球数が $500/\text{mm}^3$ 未満であった患者は、治験薬の最終投与時で本剤群の22.9%(117/512例)、プラセボ群の0.4%(1/251例)に認められました。ベースライン後のいずれかの時点では、本剤2mg群の39.7%(206/519例)、プラセボ群の2.0%(5/254例)に認められました。

※ 海外第Ⅲ相試験(APD334-301/ELEVATE UC 52試験)、国際共同第Ⅲ相試験(APD334-302/ELEVATE UC 12試験)
データカットオフ日：2022年8月30日

日本人(国際共同第Ⅲ相試験日本人集団及び国内臨床試験)

中等症から重症の活動期にある潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験における日本人集団及び国内第Ⅲ相試験、国内第Ⅱ相試験の併合解析 (Japanese Placebo-Controlled UC Pool) ※1において、リンパ球数減少に関連する有害事象として、リンパ球数減少及びリンパ球減少症の発現は認められませんでした。

リンパ球数が200/mm³未満であった患者は、治験薬の最終投与時で本剤2mg群、本剤1mg群及びプラセボ群のいずれにおいても認められませんでした。ベースライン後のいずれかの時点では、本剤2mg群の3.9% (2/51例)に認められ、本剤1mg群及びプラセボ群では認められませんでした。

リンパ球数が500/mm³未満であった患者は、治験薬の最終投与時で本剤2mg群の44.0% (22/50例)、本剤1mg群の11.8% (2/17例)に認められ、プラセボ群では認められませんでした。ベースライン後のいずれかの時点では、本剤2mg群の66.7% (34/51例)、本剤1mg群の41.2% (7/17例)、プラセボ群の2.9% (1/34例)に認められました。

長期投与 (52週以上) を行った国際共同第Ⅲ相非盲検継続投与試験における日本人集団を含む併合解析 (Japanese All UC Pool) ※2において、リンパ球数減少に関連する有害事象として、本剤2mg群でリンパ球数減少が28.0% (26/93例)、リンパ球減少症が10.8% (10/93例)に認められ、本剤1mg群及びプラセボ群では認められませんでした。

リンパ球数が200/mm³未満であった患者は、治験薬の最終投与時で本剤2mg群の2.2% (2/92例)に認められ、本剤1mg群及びプラセボ群では認められませんでした。ベースライン後のいずれかの時点では、本剤2mg群の8.6% (8/93例)に認められ、本剤1mg群及びプラセボ群では認められませんでした。

リンパ球数が500/mm³未満であった患者は、治験薬の最終投与時で本剤群の44.6% (41/92例)、本剤1mg群の11.8% (2/17例)に認められ、プラセボ群では認められませんでした。ベースライン後のいずれかの時点では、本剤2mg群の74.2% (69/93例)、本剤1mg群の41.2% (7/17例)、プラセボ群の2.9% (1/34例)に認められました。

※1 国際共同第Ⅲ相試験 (APD334-302/ELEVATE UC 12試験)、国内第Ⅲ相継続投与試験 (APD334-308/ELEVATE UC 40 Japan試験)、国内第Ⅱ相用量設定試験 (APD334-203試験)

データカットオフ日: 2022年8月30日

※2 国際共同第Ⅲ相試験 (APD334-302/ELEVATE UC 12試験)、国内第Ⅲ相継続投与試験 (APD334-308/ELEVATE UC 40 Japan試験)、国内第Ⅱ相用量設定試験 (APD334-203試験)、国際共同第Ⅲ相非盲検継続投与試験 (APD334-303試験)

データカットオフ日: 2024年9月18日

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。

注意すべき副作用とその対策

5. 肝機能障害

■ 対処方法/投与中の注意事項

- ◆ 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前に過去6ヵ月以内の肝機能検査値 (ALT、AST、ビリルビンなど)を確認してください。
- ◆ 本剤投与中は定期的に、肝機能検査を実施してください。
- ◆ 悪心、嘔吐、腹痛、疲労、食欲不振、黄疸、暗色尿などの肝機能障害が疑われる症状が認められた場合には、肝機能検査を実施してください。
- ◆ 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、適切な処置を行ってください。

■ 背景

他のS1P受容体調節薬と同様に、本剤を投与した患者において肝酵素の上昇が報告されています。S1P受容体調節薬が肝酵素を上昇させる機序は不明です。

■ 発現頻度

全体(海外及び国際共同第Ⅲ相試験) [海外データ]

中等症から重症の活動期にある潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外第Ⅲ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験の併合解析(Pivotal UC Pool)*において、肝胆道系障害(SOC)に分類される有害事象の発現割合は、本剤2mg群2.1%(11/527例)、プラセボ群0.4%(1/260例)でした。肝胆道系障害(SOC)に分類される主な有害事象(2例以上で発現)としては、本剤2mg群で肝障害が0.6%(3/527例)、胆汁うっ滞及び脂肪肝が各0.4%(2/527例)に認められました。

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、本剤2mg群12.5%(66/527例)、プラセボ群8.8%(23/260例)でした。臨床検査(SOC)に分類される主な有害事象(2例以上で発現)としては、本剤2mg群でアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が2.1%(11/527例)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が0.9%(5/527例)、肝酵素上昇及びトランスアミナーゼ上昇が0.8%(4/527例)、プラセボ群でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が1.2%(3/260例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が0.8%(2/260例)に認められました。

重篤な有害事象として、本剤2mg群で肝酵素上昇が0.2%(1/527例)に認められました。

※ 海外第Ⅲ相試験(APD334-301/ELEVATE UC 52試験)、国際共同第Ⅲ相試験(APD334-302/ELEVATE UC 12試験)
データカットオフ日: 2022年8月30日

日本人(国際共同第Ⅲ相試験日本人集団及び国内臨床試験)

中等症から重症の活動期にある潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験における日本人集団及び国内第Ⅲ相試験、国内第Ⅱ相試験の併合解析 (Japanese Placebo-Controlled UC Pool) ※1において、肝胆道系障害 (SOC) に分類される有害事象は本剤2mg群で7.8% (4/51例) に認められ、本剤1mg群及びプラセボ群では認められませんでした。内訳は肝機能異常5.9% (3/51例)、肝障害2.0% (1/51例) でした。

臨床検査 (SOC) に分類される肝臓関連の有害事象は、本剤2mg群でアラニンアミノトランスフェラーゼ増加3.9% (2/51例)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加2.0% (1/51例) が認められました。

肝臓関連の重篤な有害事象は認められませんでした。

長期投与 (52週以上) を行った国際共同第Ⅲ相非盲検継続投与試験における日本人集団を含む併合解析 (Japanese All UC Pool) ※2において、肝胆道系障害 (SOC) に分類される有害事象は本剤2mg群で11.8% (11/93例) に認められ、本剤1mg群及びプラセボ群では認められませんでした。内訳は肝機能異常8.6% (8/93例)、肝障害3.2% (3/93例)、脂肪肝1.1% (1/93例) でした。

臨床検査 (SOC) に分類される肝臓関連の有害事象は、本剤2mg群でアラニンアミノトランスフェラーゼ増加5.4% (5/93例)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加3.2% (3/93例) などが認められました。

肝臓関連の重篤な有害事象は認められませんでした。

※1 国際共同第Ⅲ相試験 (APD334-302/ELEVATE UC 12試験)、国内第Ⅲ相継続投与試験 (APD334-308/ELEVATE UC 40 Japan試験)、国内第Ⅱ相用量設定試験 (APD334-203試験)

データカットオフ日: 2022年8月30日

※2 国際共同第Ⅲ相試験 (APD334-302/ELEVATE UC 12試験)、国内第Ⅲ相継続投与試験 (APD334-308/ELEVATE UC 40 Japan試験)、国内第Ⅱ相用量設定試験 (APD334-203試験)、国際共同第Ⅲ相非盲検継続投与試験 (APD334-303試験)

データカットオフ日: 2024年9月18日

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。

注意すべき副作用とその対策

6. 妊娠、胎児に対するリスク(生殖発生毒性)

■ 対処方法/投与中の注意事項

- ◆ 妊娠する可能性のある女性に対しては、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し、本剤の投与中及び最終投与後7日間は適切な避妊を行う必要があること及び適切な避妊法を説明してください。
- ◆ 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤を投与しないでください。
- ◆ 本剤投与中に妊娠が確認された場合には、直ちに投与を中止してください。
- ◆ 授乳婦に対しては、授乳しないことが望ましいと説明してください。

■ 背景

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ます。本剤の動物実験において、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)が認められています¹⁾。本剤の臨床試験では妊婦への影響は十分に評価されていませんが、臨床においても、胎児死亡又は奇形のリスクが高まる可能性があります。また、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ます。

1) 生殖発生毒性試験(CTD2.6.6.6)

■ 発現頻度

妊婦を対象とした本剤の使用に関連する胎児の発達リスクについて、十分に管理された適切な試験は行われませんでした。また、本剤のヒトにおける乳汁移行又は母乳栄養児もしくは乳汁産生への影響に関するデータはありません。

【参考】潰瘍性大腸炎患者を対象とした臨床試験で認められた妊娠中の曝露

全体(海外及び国際共同第Ⅲ相試験、国内第Ⅱ相試験) [海外データ及び国内データ]

中等症から重症の活動期にある潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外第Ⅲ相試験、国際共同第Ⅲ相試験、国内第Ⅱ相試験※において、無作為化後の妊娠が計11例に認められました。

潰瘍性大腸炎患者における妊娠中の曝露は、本剤2mgを投与されている女性6例に認められました。このうち、1例は妊娠を継続中であり、2例は選択的中絶を実施しました。その他の3例では、重篤な有害事象として自然流産が1例、早産児が1例、無胎芽妊娠が1例に認められました。

女性パートナーの妊娠は、本剤2mg又は盲検下の治験薬を投与されている男性3例に認められました。このうち、2例が正常産となり、1例は妊娠を継続中です。

※ 海外第Ⅲ相試験(APD334-301/ELEVATE UC 52試験)、国際共同第Ⅲ相非盲検継続投与試験(APD334-303試験)、国内第Ⅱ相用量設定試験(APD334-203試験)
データカットオフ日: 2022年8月30日

7. 悪性腫瘍

■ 対処方法/投与中の注意事項

- ◆ 皮膚悪性腫瘍を含む悪性腫瘍のリスクが増加する可能性があるため、悪性腫瘍の発現に注意してください。
- ◆ 悪性腫瘍の発現が認められた場合は、専門医と連携し、適切な処置を行ってください。

■ 背景

他のS1P受容体調節薬の投与を受けた患者において、皮膚がんを含む悪性腫瘍が報告されています。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、悪性腫瘍の発生や進行のリスクを増加させる可能性があります。

■ 発現頻度

全体(海外及び国際共同第Ⅲ相試験) [海外データ]

中等症から重症の活動期にある潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外第Ⅲ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験の併合解析(Pivotal UC Pool)※において、良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)(SOC)に分類される有害事象は、本剤2mg群で0.4%(2/527例)に認められました。内訳は大腸腺腫及び乳頭腫(眼瞼乳頭腫)で、いずれも良性でした。

※ 海外第Ⅲ相試験(APD334-301/ELEVATE UC 52試験)、国際共同第Ⅲ相試験(APD334-302/ELEVATE UC 12試験)
データカットオフ日: 2022年8月30日

日本人(国際共同第Ⅲ相試験日本人集団及び国内臨床試験)

中等症から重症の活動期にある潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験における日本人集団及び国内第Ⅲ相試験、国内第Ⅱ相試験の併合解析(Japanese Placebo-Controlled UC Pool)※¹において、良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)(SOC)に分類される有害事象は認められませんでした。

長期投与(52週以上)を行った国際共同第Ⅲ相非盲検継続投与試験における日本人集団を含む併合解析(Japanese All UC Pool)※²において、良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)(SOC)に分類される有害事象は、本剤2mg群で4.3%(4/93例)に認められました。内訳は肛門性器疣贅、肝臓血管腫、乳管内増殖性病変及び皮膚乳頭腫各1.1%(1/93例)で、乳管内増殖性病変は重篤と判断されました。

※¹ 国際共同第Ⅲ相試験(APD334-302/ELEVATE UC 12試験)、国内第Ⅲ相継続投与試験(APD334-308/ELEVATE UC 40 Japan試験)、国内第Ⅱ相用量設定試験(APD334-203試験)
データカットオフ日: 2022年8月30日

※² 国際共同第Ⅲ相試験(APD334-302/ELEVATE UC 12試験)、国内第Ⅲ相継続投与試験(APD334-308/ELEVATE UC 40 Japan試験)、国内第Ⅱ相用量設定試験(APD334-203試験)、国際共同第Ⅲ相非盲検継続投与試験(APD334-303試験)
データカットオフ日: 2024年9月18日

6. 用法及び用量

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。

注意すべき副作用とその対策

8. 可逆性後白質脳症症候群(PRES)、痙攣

■ 対処方法/投与中の注意事項

- ◆ 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、適切な処置を行ってください。

■ 背景

他のS1P受容体調節薬を投与した患者において、まれに可逆性後白質脳症症候群(PRES)が報告されています。PRESの症状は通常、可逆的とされていますが、虚血性脳卒中や脳出血に進展することがあります。

■ 発現頻度

全体(海外及び国際共同第Ⅲ相試験) [海外データ]

中等症から重症の活動期にある潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外第Ⅲ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験の併合解析(Pivotal UC Pool)※において、PRESを発現した患者は認められませんでした。

※ 海外第Ⅲ相試験(APD334-301/ELEVATE UC 52試験)、国際共同第Ⅲ相試験(APD334-302/ELEVATE UC 12試験)
データカットオフ日: 2022年8月30日

日本人(国際共同第Ⅲ相試験日本人集団及び国内臨床試験)

中等症から重症の活動期にある潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験における日本人集団及び国内第Ⅲ相試験、国内第Ⅱ相試験の併合解析(Japanese Placebo-Controlled UC Pool)※¹において、PRESを発現した患者は認められませんでした。

長期投与(52週以上)を行った国際共同第Ⅲ相非盲検継続投与試験における日本人集団を含む併合解析(Japanese All UC Pool)※²において、PRESを発現した患者は認められませんでした。

※¹ 国際共同第Ⅲ相試験(APD334-302/ELEVATE UC 12試験)、国内第Ⅲ相継続投与試験(APD334-308/ELEVATE UC 40 Japan試験)、国内第Ⅱ相用量設定試験(APD334-203試験)
データカットオフ日: 2022年8月30日

※² 国際共同第Ⅲ相試験(APD334-302/ELEVATE UC 12試験)、国内第Ⅲ相継続投与試験(APD334-308/ELEVATE UC 40 Japan試験)、国内第Ⅱ相用量設定試験(APD334-203試験)、国際共同第Ⅲ相非盲検継続投与試験(APD334-303試験)
データカットオフ日: 2024年9月18日

9. 血栓塞栓症

■ 対処方法/投与中の注意事項

- ◆ 血栓塞栓症があらわれた場合は、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行ってください。

■ 背景

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すが、他のS1P受容体調節薬では血栓塞栓症の発現が報告されています。

■ 発現頻度

全体(海外及び国際共同第Ⅲ相試験) [海外データ]

中等症から重症の活動期にある潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外第Ⅲ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験の併合解析(Pivotal UC Pool)※において、血栓塞栓症に関連する有害事象として、本剤2mg群で静脈血栓症が0.2%(1/527例)、プラセボ群で深部静脈血栓症が0.4%(1/260例)に認められました。

※ 海外第Ⅲ相試験(APD334-301/ELEVATE UC 52試験)、国際共同第Ⅲ相試験(APD334-302/ELEVATE UC 12試験)
データカットオフ日: 2022年8月30日

日本人(国際共同第Ⅲ相試験日本人集団及び国内臨床試験)

中等症から重症の活動期にある潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験における日本人集団及び国内第Ⅲ相試験、国内第Ⅱ相試験の併合解析(Japanese Placebo-Controlled UC Pool)※¹において、血栓塞栓症に関連する有害事象の発現は認められませんでした。

長期投与(52週以上)を行った国際共同第Ⅲ相非盲検継続投与試験における日本人集団を含む併合解析(Japanese All UC Pool)※²において、血栓塞栓症に関連する有害事象の発現は認められませんでした。

※¹ 国際共同第Ⅲ相試験(APD334-302/ELEVATE UC 12試験)、国内第Ⅲ相継続投与試験(APD334-308/ELEVATE UC 40 Japan試験)、国内第Ⅱ相用量設定試験(APD334-203試験)
データカットオフ日: 2022年8月30日

※² 国際共同第Ⅲ相試験(APD334-302/ELEVATE UC 12試験)、国内第Ⅲ相継続投与試験(APD334-308/ELEVATE UC 40 Japan試験)、国内第Ⅱ相用量設定試験(APD334-203試験)、国際共同第Ⅲ相非盲検継続投与試験(APD334-303試験)
データカットオフ日: 2024年9月18日

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。

10. 呼吸器関連事象

■ 対処方法/投与中の注意事項

- ◆ 呼吸器関連事象があらわれた場合は、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行ってください。
- ◆ 重度の呼吸器疾患を有する患者では、本剤の投与により症状が悪化するおそれがあるため、慎重に投与してください。

■ 背景

他のS1P受容体調節薬では、呼吸器関連事象の発現が報告されています。

■ 発現頻度

全体(海外及び国際共同第Ⅲ相試験) [海外データ]

中等症から重症の活動期にある潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外第Ⅲ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験の併合解析(Pivotal UC Pool)※において、呼吸器、胸郭および縦隔障害(SOC)に分類される有害事象の発現割合は、本剤2mg群で3.2%(17/527例)、プラセボ群で3.8%(10/260例)でした。呼吸器、胸郭および縦隔障害(SOC)に分類される主な有害事象(2例以上で発現)としては、本剤2mg群で呼吸困難及び鼻漏が各0.8%(4/527例)、咳嗽が0.6%(3/527例)、労作時呼吸困難、鼻閉及びアレルギー性鼻炎が各0.4%(2/527例)、プラセボ群で咳嗽及び口腔咽頭痛が各0.8%(2/260例)に認められました。

※ 海外第Ⅲ相試験(APD334-301/ELEVATE UC 52試験)、国際共同第Ⅲ相試験(APD334-302/ELEVATE UC 12試験)
データカットオフ日: 2022年8月30日

日本人(国際共同第Ⅲ相試験日本人集団及び国内臨床試験)

中等症から重症の活動期にある潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験における日本人集団及び国内第Ⅲ相試験、国内第Ⅱ相試験の併合解析(Japanese Placebo-Controlled UC Pool)※¹において、呼吸器、胸郭および縦隔障害(SOC)に分類される有害事象の発現割合は、本剤2mg群で2.0%(1/51例)、プラセボ群で2.9%(1/34例)でした。内訳は、本剤2mg群で鼻出血2.0%(1/51例)、プラセボ群で口腔咽頭不快感2.9%(1/34例)でした。本剤1mg群では呼吸器、胸郭および縦隔障害(SOC)に分類される有害事象の発現は認められませんでした。

長期投与(52週以上)を行った国際共同第Ⅲ相非盲検継続投与試験における日本人集団を含む併合解析(Japanese All UC Pool)※²において、呼吸器、胸郭および縦隔障害(SOC)に分類される有害事象の発現割合は、本剤2mg群で14.0%(13/93例)、プラセボ群で2.9%(1/34例)でした。呼吸器、胸郭および縦隔障害(SOC)に分類される主な有害事象(2例以上で発現)としては、本剤2mg群で口腔咽頭痛が5.4%(5/93例)、咳嗽が2.2%(2/93例)に認められました。本剤1mg群では呼吸器、胸郭および縦隔障害(SOC)に分類される有害事象の発現は認められませんでした。

※¹ 国際共同第Ⅲ相試験(APD334-302/ELEVATE UC 12試験)、国内第Ⅲ相継続投与試験(APD334-308/ELEVATE UC 40 Japan試験)、国内第Ⅱ相用量設定試験(APD334-203試験)
データカットオフ日: 2022年8月30日

※² 国際共同第Ⅲ相試験(APD334-302/ELEVATE UC 12試験)、国内第Ⅲ相継続投与試験(APD334-308/ELEVATE UC 40 Japan試験)、国内第Ⅱ相用量設定試験(APD334-203試験)、国際共同第Ⅲ相非盲検継続投与試験(APD334-303試験)
データカットオフ日: 2024年9月18日

11. QT延長

■ 対処方法/投与中の注意事項

◆ QT延長があらわれた場合は、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行ってください。

■ 背景

本剤の薬理作用により、QT延長が生じる可能性があります。

■ 発現頻度

全体(海外及び国際共同第Ⅲ相試験) [海外データ]

中等症から重症の活動期にある潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外第Ⅲ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験の併合解析(Pivotal UC Pool)※において、QT延長の有害事象の発現は認められませんでした。

※ 海外第Ⅲ相試験 (APD334-301/ELEVATE UC 52試験)、国際共同第Ⅲ相試験 (APD334-302/ELEVATE UC 12試験)
データカットオフ日：2022年8月30日

日本人(国際共同第Ⅲ相試験日本人集団及び国内臨床試験)

中等症から重症の活動期にある潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験における日本人集団及び国内第Ⅲ相試験、国内第Ⅱ相試験の併合解析 (Japanese Placebo-Controlled UC Pool)※¹において、QT延長の有害事象の発現は認められませんでした。

長期投与(52週以上)を行った国際共同第Ⅲ相非盲検継続投与試験における日本人集団を含む併合解析 (Japanese All UC Pool)※²において、本剤2mg群で心電図QT延長が1.1%(1/93例)に認められました。本剤1mg群及びプラセボ群ではQT延長の有害事象の発現は認められませんでした。

※¹ 国際共同第Ⅲ相試験 (APD334-302/ELEVATE UC 12試験)、国内第Ⅲ相継続投与試験 (APD334-308/ELEVATE UC 40 Japan試験)、国内第Ⅱ相用量設定試験 (APD334-203試験)
データカットオフ日：2022年8月30日

※² 国際共同第Ⅲ相試験 (APD334-302/ELEVATE UC 12試験)、国内第Ⅲ相継続投与試験 (APD334-308/ELEVATE UC 40 Japan試験)、国内第Ⅱ相用量設定試験 (APD334-203試験)、国際共同第Ⅲ相非盲検継続投与試験 (APD334-303試験)
データカットオフ日：2024年9月18日

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。

副作用一覧

併合解析の副作用一覧

■ 全体(海外及び国際共同試験)における副作用 (併合解析※、Placebo-Controlled UC Pool) [海外データ]

※ 海外第Ⅲ相試験 (APD334-301/ELEVATE UC 52試験)、国際共同第Ⅲ相試験 (APD334-302/ELEVATE UC 12試験)、海外第Ⅱ相試験 (APD334-003試験)

	ベルスピティ 2mg群 (n=577)	ベルスピティ 2mg未満群 (n=52)	ベルスピティ群 合計 (n=629)	プラセボ群 (n=314)
副作用発現例数	81 (14.0) [0.32]	4 (7.7) [0.35]	85 (13.5) [0.32]	24 (7.6) [0.22]
神経系障害	20 (3.5) [0.07]	2 (3.8) [0.17]	22 (3.5) [0.08]	3 (1.0) [0.03]
浮動性めまい	10 (1.7) [0.04]	0	10 (1.6) [0.03]	1 (0.3) [<0.01]
頭痛	6 (1.0) [0.02]	0	6 (1.0) [0.02]	1 (0.3) [<0.01]
傾眠	3 (0.5) [0.01]	0	3 (0.5) [0.01]	1 (0.3) [<0.01]
頭部不快感	2 (0.3) [<0.01]	0	2 (0.3) [<0.01]	0
片頭痛	1 (0.2) [<0.01]	1 (1.9) [0.08]	2 (0.3) [<0.01]	0
神経学的症状	1 (0.2) [<0.01]	0	1 (0.2) [<0.01]	0
味覚不全	1 (0.2) [<0.01]	0	1 (0.2) [<0.01]	0
振戦	0	1 (1.9) [0.08]	1 (0.2) [<0.01]	0
臨床検査	18 (3.1) [0.06]	0	18 (2.9) [0.06]	2 (0.6) [0.02]
γ-グルタミルトランスフェラーゼ 増加	5 (0.9) [0.02]	0	5 (0.8) [0.02]	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ 増加	4 (0.7) [0.01]	0	4 (0.6) [0.01]	0
肝酵素上昇	3 (0.5) [0.01]	0	3 (0.5) [0.01]	1 (0.3) [<0.01]
アスパラギン酸アミノトランス フェラーゼ増加	2 (0.3) [<0.01]	0	2 (0.3) [<0.01]	0
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (0.3) [<0.01]	0	2 (0.3) [<0.01]	0
リンパ球数減少	2 (0.3) [<0.01]	0	2 (0.3) [<0.01]	0
体重減少	2 (0.3) [<0.01]	0	2 (0.3) [<0.01]	0
心電図異常T波	1 (0.2) [<0.01]	0	1 (0.2) [<0.01]	0
心拍数減少	1 (0.2) [<0.01]	0	1 (0.2) [<0.01]	0
心拍数増加	1 (0.2) [<0.01]	0	1 (0.2) [<0.01]	0
肝機能検査異常	1 (0.2) [<0.01]	0	1 (0.2) [<0.01]	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.2) [<0.01]	0	1 (0.2) [<0.01]	0
細菌検査陽性	0	0	0	1 (0.3) [<0.01]
胃腸障害	16 (2.8) [0.06]	0	16 (2.5) [0.05]	8 (2.5) [0.07]
悪心	6 (1.0) [0.02]	0	6 (1.0) [0.02]	1 (0.3) [<0.01]
腹部膨満	4 (0.7) [0.01]	0	4 (0.6) [0.01]	0
潰瘍性大腸炎	3 (0.5) [0.01]	0	3 (0.5) [0.01]	0
嘔吐	3 (0.5) [0.01]	0	3 (0.5) [0.01]	1 (0.3) [<0.01]

	ベルスπιティ 2mg群 (n=577)	ベルスπιティ 2mg未満群 (n=52)	ベルスπιティ群 合計 (n=629)	プラセボ群 (n=314)
腹痛	1 (0.2) [<0.01]	0	1 (0.2) [<0.01]	1 (0.3) [<0.01]
下腹部痛	1 (0.2) [<0.01]	0	1 (0.2) [<0.01]	0
肛門そう痒症	1 (0.2) [<0.01]	0	1 (0.2) [<0.01]	0
便秘	1 (0.2) [<0.01]	0	1 (0.2) [<0.01]	1 (0.3) [<0.01]
下痢	1 (0.2) [<0.01]	0	1 (0.2) [<0.01]	0
鼓腸	1 (0.2) [<0.01]	0	1 (0.2) [<0.01]	1 (0.3) [<0.01]
口内炎	1 (0.2) [<0.01]	0	1 (0.2) [<0.01]	1 (0.3) [<0.01]
上腹部痛	0	0	0	1 (0.3) [<0.01]
胃食道逆流性疾患	0	0	0	1 (0.3) [<0.01]
歯の知覚過敏	0	0	0	1 (0.3) [<0.01]
口腔内潰瘍形成	0	0	0	1 (0.3) [<0.01]
心臓障害	11 (1.9) [0.04]	0	11 (1.7) [0.04]	0
徐脈	5 (0.9) [0.02]	0	5 (0.8) [0.02]	0
洞性徐脈	4 (0.7) [0.01]	0	4 (0.6) [0.01]	0
第二度房室ブロック	2 (0.3) [<0.01]	0	2 (0.3) [<0.01]	0
第一度房室ブロック	1 (0.2) [<0.01]	0	1 (0.2) [<0.01]	0
動悸	1 (0.2) [<0.01]	0	1 (0.2) [<0.01]	0
洞性不整脈	1 (0.2) [<0.01]	0	1 (0.2) [<0.01]	0
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (1.7) [0.04]	1 (1.9) [0.08]	11 (1.7) [0.04]	3 (1.0) [0.03]
無力症	2 (0.3) [<0.01]	0	2 (0.3) [<0.01]	0
疲労	2 (0.3) [<0.01]	0	2 (0.3) [<0.01]	0
非心臓性胸痛	2 (0.3) [<0.01]	0	2 (0.3) [<0.01]	0
不快感	1 (0.2) [<0.01]	0	1 (0.2) [<0.01]	0
異常感	1 (0.2) [<0.01]	0	1 (0.2) [<0.01]	0
倦怠感	1 (0.2) [<0.01]	0	1 (0.2) [<0.01]	1 (0.3) [<0.01]
発熱	1 (0.2) [<0.01]	0	1 (0.2) [<0.01]	1 (0.3) [<0.01]
口渇	1 (0.2) [<0.01]	0	1 (0.2) [<0.01]	0
インフルエンザ様疾患	0	1 (1.9) [0.08]	1 (0.2) [<0.01]	1 (0.3) [<0.01]
浮腫	0	0	0	1 (0.3) [<0.01]
代謝および栄養障害	8 (1.4) [0.03]	1 (1.9) [0.08]	9 (1.4) [0.03]	0
高コレステロール血症	3 (0.5) [0.01]	0	3 (0.5) [0.01]	0
高カリウム血症	2 (0.3) [<0.01]	0	2 (0.3) [<0.01]	0
高トリグリセリド血症	1 (0.2) [<0.01]	0	1 (0.2) [<0.01]	0

治療スケジュール

対象患者の選択

患者への説明

投与前の問診・検査

投与にあたっての
注意事項

投与中の問診・検査

注意すべき副作用と
その対策

副作用一覧

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。

副作用一覧

	ベルスピティ 2mg群 (n=577)	ベルスピティ 2mg未満群 (n=52)	ベルスピティ群 合計 (n=629)	プラセボ群 (n=314)
食欲亢進	1 (0.2) [<0.01]	0	1 (0.2) [<0.01]	0
脂肪腫症	1 (0.2) [<0.01]	0	1 (0.2) [<0.01]	0
食欲減退	0	1 (1.9) [0.08]	1 (0.2) [<0.01]	0
肝胆道系障害	4 (0.7) [0.01]	0	4 (0.6) [0.01]	0
肝障害	2 (0.3) [<0.01]	0	2 (0.3) [<0.01]	0
胆汁うっ滞	1 (0.2) [<0.01]	0	1 (0.2) [<0.01]	0
肝機能異常	1 (0.2) [<0.01]	0	1 (0.2) [<0.01]	0
眼障害	3 (0.5) [0.01]	0	3 (0.5) [0.01]	0
眼痛	1 (0.2) [<0.01]	0	1 (0.2) [<0.01]	0
黄斑浮腫	1 (0.2) [<0.01]	0	1 (0.2) [<0.01]	0
変視症	1 (0.2) [<0.01]	0	1 (0.2) [<0.01]	0
視神経乳頭浮腫	1 (0.2) [<0.01]	0	1 (0.2) [<0.01]	0
感染症および寄生虫症	3 (0.5) [0.01]	1 (1.9) [0.08]	4 (0.6) [0.01]	5 (1.6) [0.04]
尿路感染	2 (0.3) [<0.01]	0	2 (0.3) [<0.01]	1 (0.3) [<0.01]
ウイルス性上気道感染	1 (0.2) [<0.01]	0	1 (0.2) [<0.01]	0
肛門膿瘍	0	1 (1.9) [0.08]	1 (0.2) [<0.01]	0
カンジダ感染	0	0	0	1 (0.3) [<0.01]
蜂巣炎	0	0	0	1 (0.3) [<0.01]
結膜炎	0	0	0	1 (0.3) [<0.01]
帯状疱疹	0	0	0	1 (0.3) [<0.01]
膿疱性皮疹	0	0	0	1 (0.3) [<0.01]
腔感染	0	0	0	1 (0.3) [<0.01]
筋骨格系および結合組織障害	3 (0.5) [0.01]	0	3 (0.5) [0.01]	0
関節痛	1 (0.2) [<0.01]	0	1 (0.2) [<0.01]	0
関節障害	1 (0.2) [<0.01]	0	1 (0.2) [<0.01]	0
筋骨格痛	1 (0.2) [<0.01]	0	1 (0.2) [<0.01]	0
皮膚および皮下組織障害	3 (0.5) [0.01]	0	3 (0.5) [0.01]	5 (1.6) [0.04]
皮膚血管炎	1 (0.2) [<0.01]	0	1 (0.2) [<0.01]	0
皮膚乾燥	1 (0.2) [<0.01]	0	1 (0.2) [<0.01]	1 (0.3) [<0.01]
寝汗	1 (0.2) [<0.01]	0	1 (0.2) [<0.01]	0
皮膚炎	0	0	0	1 (0.3) [<0.01]
発疹	0	0	0	2 (0.6) [0.02]
蕁麻疹	0	0	0	1 (0.3) [<0.01]
血液およびリンパ系障害	2 (0.3) [<0.01]	0	2 (0.3) [<0.01]	1 (0.3) [<0.01]
貧血	1 (0.2) [<0.01]	0	1 (0.2) [<0.01]	1 (0.3) [<0.01]
リンパ球減少症	1 (0.2) [<0.01]	0	1 (0.2) [<0.01]	0

	ベルスピティ 2mg群 (n=577)	ベルスピティ 2mg未満群 (n=52)	ベルスピティ群 合計 (n=629)	プラセボ群 (n=314)
耳および迷路障害	2 (0.3) [<0.01]	0	2 (0.3) [<0.01]	0
耳鳴	2 (0.3) [<0.01]	0	2 (0.3) [<0.01]	0
精神障害	2 (0.3) [<0.01]	0	2 (0.3) [<0.01]	0
激越	1 (0.2) [<0.01]	0	1 (0.2) [<0.01]	0
不眠症	1 (0.2) [<0.01]	0	1 (0.2) [<0.01]	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.3) [<0.01]	0	2 (0.3) [<0.01]	1 (0.3) [<0.01]
咳嗽	1 (0.2) [<0.01]	0	1 (0.2) [<0.01]	0
呼吸困難	1 (0.2) [<0.01]	0	1 (0.2) [<0.01]	0
気管支閉塞	0	0	0	1 (0.3) [<0.01]
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.2) [<0.01]	0	1 (0.2) [<0.01]	0
無胎芽妊娠	1 (0.2) [<0.01]	0	1 (0.2) [<0.01]	0
生殖系および乳房障害	1 (0.2) [<0.01]	0	1 (0.2) [<0.01]	0
陰茎弯曲症	1 (0.2) [<0.01]	0	1 (0.2) [<0.01]	0
血管障害	1 (0.2) [<0.01]	0	1 (0.2) [<0.01]	0
高血圧	1 (0.2) [<0.01]	0	1 (0.2) [<0.01]	0

例数(%) [EAIR]
MedDRA v24.1

データカットオフ日：2022年8月30日

EAIR：有害事象の発現例数を総リスク人年(各患者の有害事象の初回発現までの期間[有害事象の発現がない患者では全試験期間]の合計)で割った値。EAIRは1人年あたりの推定値を表示した。

治療スケジュール

対象患者の選択

患者への説明

投与前の問診・検査

投与にあたっての
注意事項

投与中の問診・検査

注意すべき副作用と
その対策

副作用一覧

6. 用法及び用量

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。

■ 日本人 (国際共同第Ⅲ相試験日本人集団及び国内臨床試験) における副作用 (併合解析※、Japanese All UC Pool)

※ 国際共同第Ⅲ相試験 (APD334-302/ELEVATE UC 12試験)、国内第Ⅲ相継続投与試験 (APD334-308/ELEVATE UC 40 Japan試験)、国内第Ⅱ相用量設定試験 (APD334-203試験)、国際共同第Ⅲ相非盲検継続投与試験 (APD334-303試験)

	ベルスピティ 2mg群 (n=93)	ベルスピティ 1mg群 (n=17)	ベルスピティ群 合計 (n=96)	プラセボ群 (n=34)
副作用発現例数	61 (65.6) [0.74]	2 (11.8) [0.51]	62 (64.6) [0.72]	3 (8.8) [0.30]
臨床検査	37 (39.8) [0.32]	0	37 (38.5) [0.30]	0
リンパ球数減少	26 (28.0) [0.19]	0	26 (27.1) [0.19]	0
白血球数減少	15 (16.1) [0.11]	0	15 (15.6) [0.10]	0
好中球数減少	5 (5.4) [0.03]	0	5 (5.2) [0.03]	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (4.3) [0.02]	0	4 (4.2) [0.02]	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (3.2) [0.02]	0	3 (3.1) [0.02]	0
単球数減少	3 (3.2) [0.02]	0	3 (3.1) [0.02]	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.2) [0.01]	0	2 (2.1) [0.01]	0
血中コレステロール増加	1 (1.1) [<0.01]	0	1 (1.0) [<0.01]	0
血中トリグリセリド増加	1 (1.1) [<0.01]	0	1 (1.0) [<0.01]	0
心電図QT延長	1 (1.1) [<0.01]	0	1 (1.0) [<0.01]	0
低比重リポ蛋白増加	1 (1.1) [<0.01]	0	1 (1.0) [<0.01]	0
Tリンパ球数減少	1 (1.1) [<0.01]	0	1 (1.0) [<0.01]	0
血液及びリンパ系障害	15 (16.1) [0.10]	0	15 (15.6) [0.10]	0
リンパ球減少症	10 (10.8) [0.07]	0	10 (10.4) [0.06]	0
白血球減少症	4 (4.3) [0.02]	0	4 (4.2) [0.02]	0
貧血	2 (2.2) [0.01]	0	2 (2.1) [0.01]	0
鉄欠乏性貧血	1 (1.1) [<0.01]	0	1 (1.0) [<0.01]	0
感染症および寄生虫症	11 (11.8) [0.07]	0	11 (11.5) [0.07]	0
COVID-19	4 (4.3) [0.02]	0	4 (4.2) [0.02]	0
带状疱疹	2 (2.2) [0.01]	0	2 (2.1) [0.01]	0
肛門膿瘍	1 (1.1) [<0.01]	0	1 (1.0) [<0.01]	0
細菌性腸炎	1 (1.1) [<0.01]	0	1 (1.0) [<0.01]	0
性器カンジダ症	1 (1.1) [<0.01]	0	1 (1.0) [<0.01]	0
麦粒腫	1 (1.1) [<0.01]	0	1 (1.0) [<0.01]	0
鼻咽頭炎	1 (1.1) [<0.01]	0	1 (1.0) [<0.01]	0
口腔ヘルペス	1 (1.1) [<0.01]	0	1 (1.0) [<0.01]	0
副鼻腔炎	1 (1.1) [<0.01]	0	1 (1.0) [<0.01]	0
尿路感染	1 (1.1) [<0.01]	0	1 (1.0) [<0.01]	0

	ベルスピティ 2mg群 (n=93)	ベルスピティ 1mg群 (n=17)	ベルスピティ群 合計 (n=96)	プラセボ群 (n=34)
肝胆道系障害	8(8.6) [0.05]	0	8(8.3) [0.05]	0
肝機能異常	6(6.5) [0.04]	0	6(6.3) [0.04]	0
肝障害	2(2.2) [0.01]	0	2(2.1) [0.01]	0
胃腸障害	7(7.5) [0.04]	0	7(7.3) [0.04]	2(5.9) [0.19]
潰瘍性大腸炎	3(3.2) [0.02]	0	3(3.1) [0.02]	0
口唇炎	1(1.1) [<0.01]	0	1(1.0) [<0.01]	0
便秘切迫	1(1.1) [<0.01]	0	1(1.0) [<0.01]	0
びらん性胃炎	1(1.1) [<0.01]	0	1(1.0) [<0.01]	0
口内炎	1(1.1) [<0.01]	0	1(1.0) [<0.01]	1(2.9) [0.09]
悪心	0	0	0	1(2.9) [0.09]
一般・全身障害および投与部位 の状態	5(5.4) [0.03]	0	5(5.2) [0.03]	1(2.9) [0.09]
疲労	1(1.1) [<0.01]	0	1(1.0) [<0.01]	0
異常感	1(1.1) [<0.01]	0	1(1.0) [<0.01]	0
倦怠感	1(1.1) [<0.01]	0	1(1.0) [<0.01]	0
浮腫	1(1.1) [<0.01]	0	1(1.0) [<0.01]	1(2.9) [0.09]
発熱	1(1.1) [<0.01]	0	1(1.0) [<0.01]	0
心臓障害	4(4.3) [0.03]	0	4(4.2) [0.02]	0
第一度房室ブロック	1(1.1) [<0.01]	0	1(1.0) [<0.01]	0
徐脈	1(1.1) [<0.01]	0	1(1.0) [<0.01]	0
洞性不整脈	1(1.1) [<0.01]	0	1(1.0) [<0.01]	0
洞性徐脈	1(1.1) [<0.01]	0	1(1.0) [<0.01]	0
眼障害	1(1.1) [<0.01]	0	1(1.0) [<0.01]	0
ぶどう膜炎	1(1.1) [<0.01]	0	1(1.0) [<0.01]	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1(1.1) [<0.01]	0	1(1.0) [<0.01]	0
鼻出血	1(1.1) [<0.01]	0	1(1.0) [<0.01]	0
皮膚および皮下組織障害	0	2(11.8) [0.51]	2(2.1) [0.01]	0
湿疹	0	1(5.9) [0.24]	1(1.0) [<0.01]	0
発疹	0	1(5.9) [0.24]	1(1.0) [<0.01]	0

例数(%) [EAIR]
MedDRA v27.0

データカットオフ日：2024年9月18日

EAIR：有害事象の発現例数を総リスク人年(各患者の有害事象の初回発現までの期間[有害事象の発現がない患者では全試験期間]の合計)で割った値。EAIRは1人年あたりの推定値を表示した。

治療スケジュール

対象患者の選択

患者への説明

投与前の問診・検査

投与にあたる
注意事項

投与中の問診・検査

注意すべき副作用と
その対策

副作用一覧

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。



スフィンゴシン 1-リン酸受容体(S1P_{1,4,5})調節薬

薬価基準未収載

ベルスピティ錠2mg

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

創薬、処方薬医薬品^①

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

販売名	和名	ベルスピティ®錠2mg	承認年月	2025年6月
	洋名	Velsipity® Tablets 2mg	薬価収載	薬価基準未収載
一般名	和名	エトラシモド L-アルギニン	販売開始	
	洋名	Etrasimod L-Arginine	貯法	室温保存
日本標準商品分類番号	872399	有効期間	3年	
承認番号	30700AMX00097			

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]

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]

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/mm³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/mm³超を目安とし、治療上の有益性及び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ヵ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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
 - 9.1.1 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及び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≥450msec、女性：QTcF≥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Ⅱ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的検査を実施すること。定期的な眼科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。[15.1参照]
- 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]
- 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。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)において乳汁に移行する可能性が示唆されている。
- 9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
- 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。

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]

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。

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。
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Ⅰa抗不整脈剤 キニジン プロカインアミド等 クラスⅢ抗不整脈剤 アミオダロン ソタロール等 [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。

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。

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%)^{※1}及びリンパ球減少症(7.8%、10.8%)^{※1}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。

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。

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。

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。

15. その他の注意

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]

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。

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。

21. 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。

22. 包装

28錠[14錠(PTP)×2]

- 詳細は電子添文をご参照ください。
- 警告・禁忌を含む注意事項等情報の改訂に十分ご注意ください。

2025年6月作成(第1版)

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

文献請求先及び製品の問い合わせ先：
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

文献請求先及び製品の問い合わせ先：
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>

