

審議結果報告書

令和 7 年 6 月 6 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] ベルスピティ錠 2mg
[一 般 名] エトラシモドL-アルギニン
[申 請 者 名] ファイザー株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 6 月 28 日

[審 議 結 果]

令和 7 年 6 月 4 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[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。

審査報告書の修正表

[販 売 名] ベルスピティ錠 2 mg
[一 般 名] エトラシモド L-アルギニン
[申 請 者] ファイザー株式会社
[申請年月日] 令和6年6月28日

令和7年5月20日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
別紙 48	9	2019 年 <u>2</u> 月	2019 年 <u>5</u> 月

(下線部変更)

以上

審査報告書

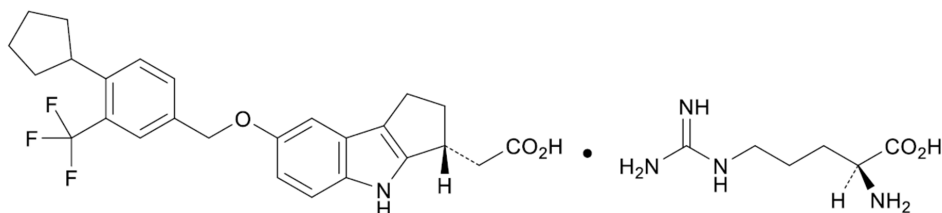
令和 7 年 5 月 20 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] ベルスピティ錠 2 mg
[一 般 名] エトラシモド L-アルギニン
[申 請 者] ファイザー株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 6 月 28 日
[剤形・含量] 1 錠中にエトラシモド L-アルギニン 2.762 mg (エトラシモドとして 2 mg) を含有する錠剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]



分子式: $C_{26}H_{26}F_3NO_3 \cdot C_6H_{14}N_4O_2$

分子量: 631.69

化学名:

(日 本 名) [(3R)-7-{[4-シクロペンチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル]メトキシ}-1,2,3,4-テトラヒドロシクロペンタ[b]インドール-3-イル]酢酸 L-アルギニニウム

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

- [特 記 事 項] なし
[審査担当部] 新薬審査第一部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の既存治療で効果不十分な中等症から重症の潰瘍性大腸炎に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[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）

[用法及び用量]

通常、成人にはエトラシモドとして 2 mg を 1 日 1 回経口投与する。

[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。

審査報告 (1)

令和 7 年 4 月 4 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名] ベルスピティ錠 2 mg
[一 般 名] エトラシモド L-アルギニン
[申 請 者] ファイザー株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 6 月 28 日
[剤形・含量] 1 錠中にエトラシモド L-アルギニン 2.762 mg (エトラシモドとして 2 mg) を含有する錠剤

[申請時の効能・効果]

中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）

[申請時の用法・用量]

通常、成人にはエトラシモドとして 2 mg を 1 日 1 回経口投与する。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	8
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	11
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	19
7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	37
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	76
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	77

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

潰瘍性大腸炎（UC）は、寛解と再燃を繰り返す炎症性腸疾患であり、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。本邦では UC 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剤等が、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）阻害剤、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（『潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針 令和 5 年度改訂版（令和 6 年 3 月 31 日）』厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」（久松班）令和 5 年度分担研究報告書）。

エトラシモド L-アルギニン（本薬）は、Areana Pharmaceuticals 社（現米国ファイザー社）により創製された、S1P 受容体に対する調節薬である。本薬は、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。

申請者は、中等症から重症の UC 患者を対象とした本薬の国内外の臨床試験の成績等を基に、今般、本薬の医薬品製造販売承認申請を行った。

本薬は、2023 年 10 月に米国で承認されて以降、2025 年 3 月現在、UC に係る効能・効果で米国及び欧州を含む 9 の国又は地域で承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は、白色～淡褐色の固体であり、性状、溶解性、吸湿性、融点、解離定数、分配係数について検討されている。原薬の結晶形について、実生産における製造方法では 1 種類の結晶形のみが生成され、室温条件下で安定であることが確認されており、その他の結晶形は確認されていない。

原薬の化学構造は、UV/VIS、IR、NMR（¹H-、¹³C-NMR）、元素分析、質量スペクトル、単結晶 X 線構造解析により確認されている。

2.1.2 製造方法

原薬は ***出発物質A**、***出発物質B** 及び ***出発物質C** を出発物質として合成される。

以下の検討により品質の管理戦略が構築されている（表 1）。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメント、PAR 等の特定

表 1 原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	規格及び試験方法
性状	規格及び試験方法
確認試験	規格及び試験方法
類縁物質	製造方法、規格及び試験方法
■	製造方法、規格及び試験方法
残留溶媒	製造方法、規格及び試験方法
水分	規格及び試験方法
強熱残分	規格及び試験方法
■	規格及び試験方法

重要工程として、¹⁾及び²⁾工程、並びに³⁾と⁴⁾の⁵⁾及び⁶⁾を行う工程が設定されている。また、重要中間体として、⁷⁾及び⁸⁾が管理されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR）、純度試験〔類縁物質（HPLC）、⁹⁾（HPLC）、残留溶媒（GC）〕、水分（電量滴定法）、強熱残分、定量法〔エトラシモド（HPLC）、¹⁰⁾（電位差滴定法）〕が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

表 2 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験 ³⁾	実生産 3 ロット	25℃	60%RH	二重の ¹¹⁾ ポリエチレン袋+ポリエチレン容器	36 カ月
加速試験	実生産 3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、二重の¹²⁾ポリエチレン製袋に入れ、ポリエチレンにて室温で保存するとき、36 カ月と設定された。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 錠中にエトラシモド L-アルギニン 2.762 mg（エトラシモドとして 2 mg）を含有する錠剤である。製剤には、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及びオパドライ II グリーン（85F110190-CN）が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、解砕、混合、打錠、フィルムコーティング、包装、試験、保管からなる工程により製造される。¹³⁾及び¹⁴⁾工程に、工程管理項目が設定されている。重要工程として、¹⁵⁾工程が設定されている。

¹⁾ ■

²⁾ ■

³⁾ 長期保存試験の結果、1 ロットのみ既知の分解生成物が規格外であったが、安定性試験用試料のセットアップの際の拭き取りに用いた溶媒の曝露により原薬の分解が促進された影響であることが特定された。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 3）。

- 重要品質特性（CQA）の特定
- 品質リスクアセスメント、実験計画法に基づく PAR 等の特定

表 3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	規格及び試験方法
性状（外観）	製造方法、規格及び試験方法
確認試験	規格及び試験方法
分解生成物	規格及び試験方法
水分	製造方法、規格及び試験方法
製剤均一性	製造方法、規格及び試験方法
溶出性	製造方法、規格及び試験方法

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC）、純度試験〔分解生成物（HPLC）〕、水分（電量滴定法）、製剤均一性〔含量均一性試験法（HPLC）〕、溶出性（HPLC）及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 4 のとおりであり、結果は安定であった。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 4 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	30℃	75%RH	ブリスター包装	36 カ月
加速試験	実生産 3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、室温で保管した時、製造後 36 カ月と設定された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験では、本薬の遊離酸であるエトラシモドを被験物質として、S1P₁ 受容体と β アレスチンの複合体形成促進作用、cAMP 産生促進作用、S1P 受容体サブタイプの選択性、I_KACh チャネル活性化作用が検討された。副次的薬理試験では、エトラシモドのオフターゲット作用が検討された。安全性薬理試験では、エトラシモドが心血管系、中枢神経系及び呼吸系に及ぼす影響が検討された。なお、以降の本報告書の記載では本薬の濃度及び投与量はエトラシモドとしての量で示す。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *in vitro* 試験

3.1.1.1 S1P₁ 受容体と β アレスチンの複合体形成促進作用（CTD 4.2.1.1-1）

マウス、イヌ及びサル S1P₁ 受容体を安定発現させたヒト胎児腎細胞由来細胞株（HEK293 細胞）を用いて、S1P₁ 受容体と β アレスチンの複合体形成に対するエトラシモドの促進作用が検討された。マウス、

イヌ及びサル S1P₁ 受容体と β アレスチンの複合体形成に対する本薬の EC₅₀ 値はそれぞれ 3.65、4.19 及び 8.70 nmol/L であり、エトランシモドの S1P₁ 受容体と β アレスチンの複合体形成促進作用が認められた。

3.1.1.2 cAMP 産生促進作用 (CTD 4.2.1.1-2 及び 3)

ラット及びヒト S1P₁ 受容体を安定発現させた HEK293 細胞を用いて、cAMP 産生に対するエトランシモドの抑制作用が検討された。ラット及びヒト S1P₁ 受容体によるアデニル酸シクラーゼの抑制に伴う cAMP 産生抑制に対するエトランシモドの EC₅₀ 値はそれぞれ 0.319 及び 0.199 nmol/L であり、エトランシモドの cAMP 産生抑制作用が認められた。

3.1.1.3 S1P 受容体サブタイプの選択性 (CTD 4.2.1.1-4)

ヒト S1P 受容体の 5 種のサブタイプ (S1P₁ 受容体、S1P₂ 受容体、S1P₃ 受容体、S1P₄ 受容体及び S1P₅ 受容体) を安定発現させた HEK293 細胞を用いて、S1P 受容体の各サブタイプと β アレスチンの複合体形成に対するエトランシモド (最大 10 μ mol/L) の促進作用が検討された。S1P₁ 受容体、S1P₄ 受容体及び S1P₅ 受容体と β アレスチンの複合体形成に対するエトランシモドの EC₅₀ 値はそれぞれ 6.10、147 及び 24.4 nmol/L であり、S1P₁ 受容体、S1P₄ 受容体及び S1P₅ 受容体と β アレスチンの複合体形成に対するエトランシモドの促進作用が認められた。一方、S1P₂ 受容体及び S1P₃ 受容体と β アレスチンの複合体形成に対するエトランシモドの作用は認められなかった。

3.1.1.4 エトランシモド代謝物の S1P 受容体とアレスチンの複合体形成促進作用 (CTD 4.2.1.1-5<参考資料>)

ヒト S1P₁ 受容体、S1P₂ 受容体、S1P₃ 受容体、S1P₄ 受容体及び S1P₅ 受容体を安定発現させた HEK293 細胞を用いて、エトランシモドの主要な代謝物 M3 及び M6 が S1P 受容体の各サブタイプと β アレスチンの複合体形成に及ぼす影響が検討された。S1P 受容体の各サブタイプと β アレスチンの複合体形成に対するエトランシモド代謝物 M3 及び M6 の EC₅₀ 値は表 5 のとおりであり、エトランシモド代謝物 M3 は S1P₁ 受容体及び S1P₄ 受容体、M6 は S1P₁ 受容体、S1P₄ 受容体及び S1P₅ 受容体と β アレスチンの複合体形成を促進する作用を示した。

表 5 S1P 受容体とアレスチンの複合体形成に対する EC₅₀ 値 (nmol/L)

	S1P ₁ 受容体	S1P ₂ 受容体	S1P ₃ 受容体	S1P ₄ 受容体	S1P ₅ 受容体
本薬	44	-	-	141	63.4
M3	568	-	-	1,410	-
M6	136	-	-	428	698

- : 作用なし

3.1.1.5 GIRK 電流活性化作用 (CTD 4.2.1.1-9)

冠動脈バイパス移植手術を受けた患者から単離したヒト心房心筋細胞を用いて、エトランシモド (0.1～1,000 nmol/L) の GIRK 電流活性化作用が検討された。陽性対照であるカルバコール (10 μ mol/L) の活性と比較した GIRK 電流に対する本薬の相対活性は表 6 であり、エトランシモドの GIRK 電流活性化作用が認められた。

表 6 カルバコール 10 μ mol/L と比較した GIRK 電流に対する相対活性 (%)

濃度 (nmol/L)	0.1	1.0	10	100	1,000
エトランシモド	7.9 $\pm$ 2.1	12.6 $\pm$ 2.6	19.2 $\pm$ 4.0	27.1 $\pm$ 5.4	39.0 $\pm$ 7.8

平均値 $\pm$ 標準誤差

3.1.2 *in vivo* 試験

3.1.2.1 大腸炎モデルマウスを用いたエトラシモドの抗炎症作用（CTD 4.2.1.1-11＜参考資料＞及び 4.2.1.1-12）

雌性重症複合免疫不全マウス（各群 12 例）に CD4 陽性 CD45RB^{hi} T 細胞を養子移入した大腸炎モデルマウスに、エトラシモド 0（溶媒⁴⁾）、1、3 又は 10 mg/kg を 1 日 1 回 32 日間経口投与した際の病理組織学的所見並びに免疫細胞マーカー⁵⁾ 及びサイトカイン⁶⁾ の遺伝子発現量を評価した。エトラシモド群において溶媒群と比較して結腸粘膜の肥厚、病理組織学的スコア⁷⁾ の上昇、炎症性細胞浸潤並びに CD3 γ 、CD4、CD11b、IL-1 β 、IL-6、IL-17A 及び TNF α の遺伝子発現の増加に対する抑制効果が認められた。

雌性マウス（各群 12 例）の MDR1a をノックアウトした大腸炎モデルマウスに、エトラシモド 0（溶媒⁸⁾）、1 又は 3 mg/kg を 1 日 1 回 36 日間経口投与した際の病理組織学的所見及び炎症性サイトカイン⁹⁾ を評価した。エトラシモド投与により溶媒投与と比較して体重増加量の減少、内視鏡重症度スコアの上昇、結腸重量の増加、結腸の長さの短縮、結腸の重量／長さの比の増加、病理組織学的パラメーター¹⁰⁾ の上昇並びに結腸の IL-1 β 、IL-6、IL-10、IL-17A、CXCL1、CXCL9、CXCL10、INF γ 及び TNF α の増加に対する用量依存的な抑制効果が認められた。また、脾臓のフローサイトメトリーを用いた分析の結果、エトラシモド群において溶媒群と比較して CD45 陽性のリンパ球の総数及び割合の減少が認められた。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 オフターゲット作用（CTD 4.2.1.2-1＜参考資料＞）

97 種類の受容体、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シモド（10 μ mol/L）の結合親和性を検討した。エトラシモドは、5-HT_{1A}（Ki 値 11.0 μ mol/L）、5-HT₃（Ki 値 15.0 μ mol/L）、アデノシン A_{2a}（Ki 値 8.8 μ mol/L）、アデノシン A₃（Ki 値 2.0 μ mol/L）、CCK₂（Ki 値 3.8 μ mol/L）、CXCR2（Ki 値 4.0 μ mol/L）、ドパミン D_{2S}（Ki 値 4.7 μ mol/L）、ドパミン D₃（Ki 値 3.1 μ mol/L）及びグルカゴン受容体（Ki 値 2.2 μ mol/L）に対して結合親和性を示した。結合親和性を示した受容体に対する本薬の Ki 値（2.2～15.0 μ mol/L）は、エトラシモドのヒト S1P₁ 受容体と β アレスチンの複合体形成に対する EC₅₀ 値（6.10 nmol/L）より高く、健康成人に本薬 2 mg 1 日 1 回投与時の C_{max}（0.113 μ g/mL）にヒトにおける血漿タンパク結合率（97.9%）を考慮した非結合形 C_{max}（0.00237 μ g/mL（0.00519 μ mol/L））の約 385～2,890 倍に相当する。

13 種類の酵素の活性に対するエトラシモド（10 μ mol/L）の阻害作用を検討した。エトラシモドはいずれの酵素の活性に対しても明確な阻害作用は示さなかった。

⁴⁾ 溶媒として水を使用

⁵⁾ CD3 γ 、CD4、CD11b 及び Ly6G

⁶⁾ IL-1 β 、IL-6、IL-10、IL-13、IL-17A、IFN- γ 及び TNF α

⁷⁾ 歪み、枝分かれ、萎縮及び陰窩の消失を含む陰窩構造の異常、杯細胞の消失、粘膜のびらん及び潰瘍形成、並びに免疫細胞浸潤を評価した

⁸⁾ 溶媒としてヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン溶液を使用

⁹⁾ IL-1 β 、IL-4、IL-6、IL-10、IL-17A、IL-23、IFN- γ 、CXCL1、CXCL9、CXCL10 及び TNF α

¹⁰⁾ 結腸の炎症、腺欠損、過形成、浮腫、好中球スコア、リンパ球凝集体数等を評価した

以上より、申請者は、臨床使用時に本薬がこれらの受容体を阻害することにより、有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性は低いと説明している。

3.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験成績の概略を表 7 に示す。

表 7 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	エトラシモド投与量	投与方法	所見	添付資料 CTD
心血管系	HEK293 細胞 (各群 3 標本)	hERG 電流	1、3 $\mu\text{mol/L}$	<i>in vitro</i>	3 $\mu\text{mol/L}$: 58.9%増加	4.2.1.3.1
	イヌ (雌雄各群 4 例)	心拍数、血圧、心電図、 体温	10、20、40 mg/kg	単回 経口	影響なし	4.2.1.3.2
中枢神経系	ラット (雄各群 6 例)	Irwin 変法	25、150、350 mg/kg	単回 経口	影響なし	4.2.1.3.3
呼吸系	ラット (雄各群 8 例)	呼吸数、1 回換気量、 分時換気量	25、150、350 mg/kg	単回 経口	影響なし	4.2.1.3.4

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 薬理作用について

申請者は、本薬の薬理作用について、以下のように説明している。

S1P₁ 受容体は、細胞表面に発現するタンパク質であり、S1P 刺激により G タンパク質を介したシグナル伝達の活性化や G タンパク質非依存的に β アレスチンと複合体を形成し内在化が誘導される (Br J Pharmacol 2014; 171: 4797-807)。リンパ球上の S1P₁ 受容体は、S1P 濃度が高い血液及びリンパ液中では内在化し、S1P に対して不応状態となるが、S1P 濃度が低い二次リンパ組織では発現が増加し、活性化することでリンパ組織からのリンパ球の移出を誘導すると考えられている (Nature 2004; 427: 355-60)。

本薬は S1P 受容体調節薬であり、特に S1P₁ 受容体に対して高い結合親和性を有する。本薬が S1P₁ 受容体と β アレスチンとの複合体形成を促進し、受容体の内在化の誘導及び維持することで、炎症部位に遊走されるリンパ球が減少し、炎症性サイトカインの産生が低下するため、UC に対し効果を発揮する と考える。

効力を裏付ける試験において、エトラシモドは大腸炎モデルマウスにおいて、抗炎症作用を示したことから、本薬は UC に対して効果を発揮することが期待される。

機構は、提出された効力を裏付ける試験成績、申請者の説明及び本薬と同様の作用機序を有する S1P 受容体調節薬 (オザニモド塩酸塩¹¹⁾) が UC に係る効能・効果で承認されていることを踏まえると、本薬が S1P₁ 受容体の内在化を介して UC に対する治療効果を示すことが期待できると考える。

3.R.2 安全性薬理試験について

申請者は、安全性薬理試験において認められた所見について、以下のように説明している。

中枢神経系及び呼吸系について、安全性薬理試験において問題となる所見は認められなかった。

心血管系について、エトラシモドによる hERG 電流の増加が認められた。hERG 試験におけるエトラシモドの添加濃度 (1 及び 3 $\mu\text{mol/L}$) は健康成人に本薬 2 mg 1 日 1 回投与時の C_{max} (0.113 $\mu\text{g/mL}$) にヒトにおける血漿タンパク結合率 (97.9%) を考慮した非結合形 C_{max} (0.00237 $\mu\text{g/mL}$ (0.00519 $\mu\text{mol/L}$)) のそれぞれ約 193 及び 578 倍に相当する。また、健康成人を対象に実施した QT/QTc 評価試験において、

¹¹⁾ 「ゼボジアカプセル 0.92 mg、同カプセルスターターパック」審査報告書 (令和 6 年 11 月 18 日)

本薬による QT 延長及び短縮のリスクは認められなかったことも踏まえると、臨床使用時に本薬による hERG 電流の増加が安全性上の問題となる可能性は低いと考える。

一方、イヌを用いた安全性薬理試験において、心拍数や心電図に影響はなかったものの、ヒトにおいて SIP_1 受容体調節薬の投与初期に認められる心拍数及び房室伝導に対する一過性の影響はヒト特異的であることが報告されており (PLoS One 2013; 8: e74285、Toxicol Appl Pharmacol 2014; 281: 39-47)、効力を裏付ける試験において認められたエトラシモドの GIRK 電流活性化作用は SIP_1 受容体調節薬の投与初期に認められる一過性の心拍数減少及び房室伝導遅延の原因と考えられることから、本薬の臨床使用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。

以上より、心拍数減少及び房室伝導遅延については添付文書で注意喚起する必要があるものの、その他の所見に関連して、本薬の臨床使用時に安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える。

機構は、提出された安全性薬理試験成績及び申請者の説明を踏まえると、心拍数減少及び房室伝導遅延について添付文書で注意喚起する必要があるものの、その他、臨床使用時に本薬が心血管系、中枢神経系及び呼吸系に対して安全性上の問題となるような懸念は示されていないと判断した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

ラット、イヌ及びサルに本薬、エトラシモド又は本薬の $[^{14}\text{C}]$ 標識体を投与したときの薬物動態が検討された。血漿中のエトラシモドの濃度の測定には LC-MS/MS 法が用いられ、定量下限は $0.00100 \sim 1.00 \mu\text{g/mL}$ ¹²⁾ であった。本薬の $[^{14}\text{C}]$ 標識体使用時の放射能の測定には液体シンチレーションカウンター法及び定量的全身オートラジオグラフィ法が用いられた。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与

4.1.1.1 サルにおける単回投与試験 (CTD 4.2.2.2-6<参考資料>)

雄性サルに、エトラシモドを単回静脈内投与又は単回経口投与したときのエトラシモドの血漿中薬物動態パラメータは表 8 のとおりであった。

表 8 サルにエトラシモドを単回投与したときのエトラシモドの血漿中薬物動態パラメータ

投与経路	投与量 (mg/kg)	例数	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$t_{\max}$ (h)	AUC_{inf} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	$t_{1/2}$ (h)	CL (L/h/kg)	V_{ss} (L/kg)	$F_1^{\text{a)}$ (%)
静脈内	1.0	3	—	—	17.6 ± 4.0	8.00 ± 1.23	0.059 ± 0.012	0.433 ± 0.022	—
経口	3.0	3	2.87 ± 0.77	3.33 ± 1.15	23.1 ± 8.1	6.37 ± 0.68	NC	NC	43.8 ± 15.3

平均値 $\pm$ 標準偏差、—：該当なし、NC：算出せず

a) (経口投与時の AUC_{inf} /経口投与量) / (静脈内投与時の AUC_{inf} /静脈内投与量) $\times 100$

4.1.2 反復投与

4.1.2.1 イヌにおける反復投与試験 (CTD 4.2.3.2-10)

雌雄イヌに本薬を 1 日 1 回 9 カ月間反復経口投与したときのトキシコキネティクスが検討され、エトラシモドの血漿中薬物動態パラメータは表 9 のとおりであった。検討された用量範囲において、エトラシモドの $C_{\max}$ 及び $\text{AUC}_{24\text{h}}$ は概ね用量に比例して増加し、投与 1 日目と比較して投与 273 日目に高値を示した。エトラシモドの血漿中薬物動態パラメータに明確な性差は認められなかった。

¹²⁾ サルにおける単回投与試験 (4.1.1.1 参照) では $0.00500 \mu\text{g/mL}$ 、イヌにおける反復投与試験 (4.1.2.1 参照) の 2 mg/kg 群及び 5 mg/kg 以上の群ではそれぞれ 0.00100 及び $1.00 \mu\text{g/mL}$ とされた。

表9 イヌに本薬を反復経口投与したときのエトラシモドの血漿中薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	測定 時点 (日)	例数	雄				雌			
			C _{max} (μg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{24h} (μg・h/mL)	t _{1/2} (h)	C _{max} (μg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{24h} (μg・h/mL)	t _{1/2} (h)
2	1	4	2.03±0.55	10.0±4.00	38±7	32.2±11.1	1.88±0.19	8.00±2.83	37±3	31.6±13.8 ^{a)}
	273	4	6.24±1.8	3.00±2.00	114±37	60.7、29.5 ^{b)}	6.80±2.5	2.75±1.50	128±46	51.6±25.1 ^{a)}
5	1	4	12.2±4.3	5.50±1.91	173±52	25.7±4.5 ^{a)}	5.23±1.8	6.50±3.79	99±28	33.7±6.4 ^{a)}
	273	4	14.4±6.8	4.00±5.42	269±93	39.7 ^{b)}	17.9±3.5	2.00±1.41	335±60	80.1±5.2 ^{a)}
10	1	6	11.5±2.4	11.3±1.60	213±37	24.8±8.0 ^{a)}	10.2±2.3	8.33±2.94	191±35	22.4±1.3 ^{a)}
	273	6	27.3±3.0	2.25±1.47	542±106	42.8 ^{b)}	28.7±4.8	7.50±8.48	586±112	57.6、49.1 ^{b)}
15	1	6	22.5±6.6	9.33±3.01	418±107	32.0±7.1 ^{a)}	19.8±3.0	8.00±8.10	379±47	29.2±6.5 ^{c)}
	273	6	46.9±12	1.25±1.54	879±177	31.4±7.5 ^{d)}	45.7±11	7.83±8.82	861±170	27.0、35.3 ^{b)}

平均値±標準偏差

a) 3 例、b) 1 又は 2 例の個別値、c) 5 例、d) 4 例

4.2 分布

4.2.1 組織分布 (CTD 4.2.2.3-6)

雌雄有色ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体 10 mg/kg を単回経口投与し、投与 0.5、4、8、24、48、72 及び 168 時間後における各組織¹³⁾ 等の放射能濃度が検討された。その結果、雄ラットにおいて、放射能は眼（水晶体）以外の組織で検出され、食道以外の組織において投与 4 又は 8 時間後に最高値を示した。血液中放射能に対する組織中放射能の AUC_{last} の比が 2 以上であった組織は、副腎、肝臓、甲状腺、脊髄、褐色脂肪及び脳髄質（それぞれ 10.8、5.44、5.13、2.75、2.14 及び 2.05）であった。投与 168 時間後の放射能濃度は、甲状腺、副腎、包皮腺、皮膚（有色）、褐色脂肪、筋膜、皮膚（非有色）、鼻甲介、精巣上体、肝臓及び精巣（それぞれ 3,480、1,360¹⁴⁾、632¹⁴⁾、497、393、281、227、216、205、139 及び 121 ng Eq./g）を除き、定量下限（116 ng Eq./g）未満であった。放射能の AUC_{inf} は、非有色皮膚（165,680 ng Eq.・h/g）と比較して有色皮膚（263,859 ng Eq.・h/g）で高値を示したことから、本薬又は代謝物のメラニンへの結合が示唆された。なお、雌ラットにおける組織分布は、雄ラットと類似していた。

申請者は、メラニン含有組織における本薬の安全性について、以下のように説明している。

UC 患者を対象とした臨床試験¹⁵⁾ の統合解析の結果、本薬 2 mg 群及びプラセボ群における①眼障害、並びに②皮膚及び皮下組織障害に関連する有害事象の発現割合は、それぞれ①7.2%（75/1,037 例）及び 3.1%（10/322 例）、並びに②6.3%（65/1,037 例）及び 6.5%（21/322 例）であったが、重篤な有害事象は認められず、いずれの有害事象もグレード 2 以下であった。以上の結果等から、本薬の臨床使用時に、本薬又は代謝物がメラニン含有組織に蓄積することにより安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える。

4.2.2 タンパク結合 (CTD 4.2.2.3-1)

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサル（10 μmol/L）の血漿を用いて、エトラシモド（10 μmol/L）のタンパク結合が検討された。その結果、マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルにおけるエトラシモドのタンパク結合率（平均値）は、それぞれ 99.1、99.1、98.2、99.2 及び 95.4%であった。

¹³⁾ 副腎、骨、骨髄、脳（全体、小脳及び大脳）、脳髄質、嗅葉、尿道球腺（雄のみ）、盲腸、横隔膜、精巣上体（雄のみ）、食道、眼窩外涙腺、眼（全体、水晶体及びぶどう膜）、筋膜、腹部脂肪、褐色脂肪、ハーダー腺、眼窩内涙腺、腎臓（全体、皮質及び髄質）、大腸、肝臓、肺、リンパ節、筋肉、心筋、鼻甲介、卵巣（雌のみ）、脾臓、下垂体、包皮腺、前立腺（雄のみ）、唾液腺、精囊（雄のみ）、皮膚（非有色及び有色）、小腸、脊髄、脾臓、胃（全体、粘膜及び壁）、精巣（雄のみ）、胸腺、甲状腺、膀胱及び子宮（雌のみ）

¹⁴⁾ 申請者は、これらの組織では脂肪浸潤が認められたため、放射能濃度の測定結果に影響を及ぼした可能性があるとして説明している。

¹⁵⁾ 海外第 II 相試験（APD334-003 試験及び APD334-005 試験）、海外第 III 相試験（APD334-301 試験及び ES101002 試験）及び国際共同第 III 相試験（APD334-302 試験及び APD334-303 試験）で治験薬が 1 回以上投与された患者が解析対象とされた。

4.2.3 血球移行性 (CTD 4.2.2.3-2)

ラット、イヌ及びサルを被験動物として、本薬の [^{14}C] 標識体 (0.10~2.0 $\mu\text{g/mL}$) の血球移行性が検討された。その結果、ラット、イヌ及びサルにおける血漿中放射能に対する血液中放射能の比 (平均値) は、それぞれ 0.859~0.956、0.647~0.755 及び 0.828~0.999 であり、明らかな濃度依存性は認められなかった。以上より、申請者は、本薬は主に血漿に分布すると考えたと説明している。

4.2.4 胎盤通過性及び胎児移行性 (CTD 4.2.3.5.2-3)

本薬の胎盤通過性及び胎児移行性は検討されていない。申請者は、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において、胎児の外表奇形等が認められたことから (5.5 参照)、本薬又は代謝物が胎盤を通過し、胎児に移行すると推定されると説明している。

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro* における代謝物の検討 (CTD 4.2.2.4-2<参考資料>)

ラット、イヌ及びサルの肝細胞を用いて、本薬の [^{14}C] 標識体 (20 $\mu\text{mol/L}$) の代謝物が検討された。その結果、代謝物の種類はサル (23 種類) で最も多く、次いでラット (16 種類) 及びイヌ (13 種類) であった。主な代謝物は、ラットでは M6 (ケトン体、総放射能に対する割合は 22.0%、以下同様) 及び M1 (グルクロン酸抱合体、5.38%)、イヌでは M1 (9.05%)、サルでは M6 (8.93%)、並びに M14、M15 及び M17 (いずれも水酸化体のグルクロン酸抱合体、それぞれ 6.86、8.53 及び 5.39%) であり、それぞれの種におけるその他の各代謝物の割合は 4%未満であった。

4.3.2 血漿、糞及び胆汁中の未変化体及び代謝物の割合 (CTD 4.2.2.5-1)

雌雄ラットに本薬の [^{14}C] 標識体 10 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 15 分~48 時間後の血漿中では、未変化体 (血漿中総放射能の $\text{AUC}_{0.25-48\text{h}}$ に対する $\text{AUC}_{0.25-48\text{h}}$ の割合は雄及び雌でそれぞれ 50.0 及び 65.9%、以下同様)、M6 (26.1 及び 17.8%) 及び M3 (水酸化体、7.27 及び 9.40%) が認められた。投与 72 時間後までの糞中では、主に未変化体 (投与放射能に対する割合は雄及び雌でそれぞれ 42.9 及び 48.5%、以下同様)、M6 (14.1 及び 8.12%) 及び M36 (酸化体の硫酸抱合体、5.12 及び 6.13%) が認められ、雄及び雌において、その他の各代謝物の割合はそれぞれ 4.41 及び 5.52%以下であった。尿中の未変化体及び代謝物の割合は、試料中の放射能が低く評価が困難であった。

胆管カニューレ処置後の雌雄ラットに本薬の [^{14}C] 標識体 10 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 48 時間後までの糞中では、主に未変化体 (投与放射能に対する割合は雄及び雌でそれぞれ 12.5 及び 26.9%、以下同様)、M28 (酸化開裂体、0.640 及び 1.40%)、M29 (酸化体のラクトン体、0.565 及び 1.34%) 及び M53 (構造未同定、0.655 及び 0.947%) が認められ、雄及び雌において、その他の各代謝物の割合はそれぞれ 0.396 及び 0.515%以下であった。投与 48 時間後までの胆汁中では、主に M21 (M20 (酸化及び脱水素体のアシルグルクロン酸抱合体) の異性体、12.4 及び 6.20%)、M1 (9.08 及び 9.86%)、M20 (9.08 及び 4.83%) 及び M31 (M1 の異性体、7.34 及び 9.40%) が認められ、雄及び雌において、未変化体又はその他の各代謝物の割合はそれぞれ 4.43 及び 3.66%以下であった。尿中の未変化体及び代謝物の割合は、試料中の放射能が低く評価が困難であった。

4.4 排泄

4.4.1 尿、糞及び胆汁中排泄 (CTD 4.2.2.5-1)

雌雄ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体 10 mg/kg を単回経口投与したときの投与 168 時間後までの放射能の排泄率は、雄及び雌の尿中でそれぞれ 0.787 及び 0.421%、糞中でそれぞれ 96.1 及び 95.6%であった。

胆管カニューレ処置後の雌雄ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体 10 mg/kg を単回経口投与したときの投与 120 時間後までの放射能の排泄率は、雄及び雌の尿中でそれぞれ 0.731 及び 0.382%、糞中でそれぞれ 16.2 及び 31.3%、胆汁中でそれぞれ 83.0 及び 66.7%であった。

以上の結果等から、申請者は、本薬及び代謝物は主に胆汁を介して糞中に排泄されると考えると説明している。

4.4.2 乳汁中排泄 (CTD 4.2.3.5.3-2)

本薬の乳汁中排泄は検討されていない。申請者は、本薬及び代謝物の乳汁中排泄について、以下のよう説明している。

ラットを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験 (5.5 参照) において、生後 20 日目の児の血漿中にエトランシモドが検出された。ラットにおけるエトランシモドの $t_{1/2}$ ¹⁶⁾ も考慮すると、生後 20 日目の児の血漿中に検出されたエトランシモドは、胎盤ではなく乳汁を介して母体から移行した可能性が高いと考える。以上より、本薬及び代謝物は乳汁中に排泄される可能性があると考ええる。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本薬の非臨床薬物動態は適切に評価されており、非臨床薬物動態の観点からは、胎盤通過や乳汁移行に注意する必要があるものの、本薬を臨床使用するにあたり大きな障害となるような特段の懸念点は示されていないと判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、幼若動物試験及び光毒性試験が実施された。以下に、主な試験成績を記述する。

5.1 単回投与毒性試験

本薬の用量設定のための試験に単回投与期を組み入れ、マウス及びイヌを用いた本薬の単回経口投与毒性試験が実施された。その結果、経口投与による本薬の概略の致死量は表 10 のとおりであった。

表 10 単回投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	用量 ^{a)} (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄マウス (CD-1)	経口	30、100、300、1,000	死亡：1,000 (雌 1/3 例) ^{b)} 1,000：活動性低下、振戦、呼吸異常、体重低値	1,000	GLP 非適用 4.2.3.4.2-1
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	0、100、300、1,000	なし	>1,000	GLP 非適用 4.2.3.1-1

a) マウスの試験では、エトランシモド L-アルギニン塩を脱イオン水に溶解した投与液が用いられた。イヌの試験では、対照群には 0.5% w/v メチルセルロース、本薬投与群にはエトランシモドを 0.5% w/v メチルセルロースに懸濁した投与液が用いられた。

b) 瀕死状態のため投与後 4 日目に安楽殺となった。

¹⁶⁾ 雌雄ラットに本薬 25 mg/kg を 1 日 1 回 182 日間反復経口投与したときの 182 日目の $t_{1/2}$ (平均値) は、雄及び雌でそれぞれ 5.09 及び 6.32 時間であった。

5.2 反復投与毒性試験

マウスを用いた 13 週間反復投与毒性試験、ラットを用いた最大 6 カ月間の反復投与毒性試験、及びイヌを用いた最大 9 カ月間の反復投与毒性試験が実施された（表 11）。本薬による毒性の主な標的臓器は肺、肝臓及び心臓であった。

マウスを用いた 13 週間反復投与毒性試験の無毒性量（20 mg/kg/日）、ラットを用いた 6 カ月間反復投与毒性試験の無毒性量（150 mg/kg/日）、及びイヌを用いた 9 カ月間反復投与毒性試験の無毒性量（15 mg/kg/日）における AUC_{last} は、健康被験者に本薬 2 mg を 1 日 1 回投与したときの定常状態における AUC_{24h} と比較して、それぞれ、127 倍、1,068 倍及び 402 倍であった。

表 11 反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 ^{a)} (mg/kg/日)	主な所見 ^{b)}	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 マウス (CD-1) ^{c)}	経口	13 週 (1 回/日)	0、20、60、200	死亡 ^{d)} : 200 (雄 1/25 例) ≥20: 赤血球数の高値、総白血球数・リンパ球数の低値、総蛋白・アルブミン/グロブリン比・総ビリルビンの高値、グロブリンの低値、肺・肝臓の重量高値、脾臓の重量低値、肺のフィブリン沈着、小葉中心性肝細胞肥大、胸腺・脾臓・腸間膜リンパ節の細胞充実度の変化 ≥60: 肺組織球症 200: 一般状態の異常（閉眼、活動性低下、異常呼吸等）、クレアチニンの高値、甲状腺/副甲状腺の重量高値、肺の慢性炎症、甲状腺の変性・炎症	20	4.2.3.4.2-2
雌雄 ラット (SD)	経口	4 週 (1 回/日) + 休薬 4 週	0、25、150、350/250 ^{e)} 、500 ^{f)}	死亡 ^{g)} : 350 (雄 3/15 例、雌 5/15 例)、500 (雄 9/15 例、雌 12/15 例) ≥25: 摂餌量・体重増加量の低値、リンパ球数の低値、PT・APTT の延長、総ビリルビンの高値、肺の重量高値、脾臓・前立腺の重量低値、肝細胞肥大、脾臓・胸腺・リンパ節のリンパ球減少・過形成・リンパ球壊死、リンパ節の組織球症、小腸の泡沫マクロファージ ≥150: 肝臓の重量高値 350/250: 副腎の重量高値、肝臓の単細胞壊死、骨髓の混合性細胞減少、副腎のびまん性皮質肥大 ≥350: 一般状態の異常（活動性低下、流涎、正向反射の異常、鼻眼口周囲の着色物、肛門性器周囲の被毛の着色、四肢の開脚等） 500: 一般状態の異常（振戦、異常呼吸、四肢機能の異常等） 回復性: あり	150	4.2.3.2-2
雌雄 ラット (SD)	経口	3 カ月 (1 回/日) + 休薬 4 週	0、25、100、200	≥25: 摂餌量・体重増加量の低値、血小板数の高値、総白血球数・リンパ球数・好酸球数・好塩基球数・未分類細胞数の低値、総ビリルビンの高値、総蛋白・グロブリンの低値、肝臓の重量高値、脾臓の重量低値、小葉中心性肝細胞肥大、脾臓・腸間膜リンパ節のリンパ球減少、胸腺髄質のリンパ球過形成、下顎リンパ節・腸間膜リンパ節の洞組織球増加、甲状腺濾胞上皮細胞肥大 ≥100: 赤血球数の低値、PT・APTT の延長、クレアチニンの高値 200: カルシウム・クロール・尿素窒素の高値、前立腺の重量低値	200	4.2.3.2-3
雌雄 ラット (SD)	経口	6 カ月 (1 回/日) + 休薬 4 週	0、25、75、150、250	死亡: 250 (雄 7/20 例、雌 5/20 例) ≥25: 総白血球数・リンパ球数・単球数・好酸球数・好塩基球数・大型非分類細胞数の低値、総ビリルビン・クレアチニン・尿素窒素・クロールの高値、肺の重量高値、脾臓の重量低値、小葉中心性肝細胞肥大、変異肝細胞巣、胆管過形成、腸間膜リンパ節の傍皮質リンパ球減少・髄質リンパ球/形質細胞過形成・洞組織球増加・洞赤血球増加・赤血球食	150	4.2.3.2-4

				食、脾臓辺縁帯のリンパ球減少、胸腺の髄質リンパ球過形成・上皮細胞過形成 ≥75: 摂餌量・体重増加量の低値、赤血球数の低値、PT の延長、肝臓の重量高値、甲状腺濾胞上皮細胞の肥大、副腎皮質束状帯の肥大 ≥150: 流涎、血小板数の高値、MCV・MCH・MCHC の低値、APTT の延長、甲状腺／副甲状腺の重量高値、前立腺の重量低値 250: 一般状態の異常（活動性低下、呼吸困難、流涙、正反射の異常、口鼻眼周囲の着色物等）、ALT の高値、総蛋白・アルブミン・グロブリンの低値、肝臓の単細胞壊死、多核肝細胞、クッパー細胞の色素沈着・肥大・過形成 回復性：あり		
雌雄 イヌ (ビーグル)	経口	4 週(1 回/日) + 休薬 4 週	0 ^h 、20 ^h 、40 ^h 、80 ^h 、100 ^h 、500/200 ^h 、1,000/300 ^h	≥20: 総白血球数・リンパ球数の低値、APTT の延長、クロールの高値、総蛋白・アルブミン・グロブリン・カルシウムの低値、肺・胸腺の重量高値、肺浮腫、肺胞組織球症、胸腺浮腫、腸間膜リンパ節の洞赤血球増加・赤血球食食、気管・気管支リンパ節の洞赤血球増加・赤血球食食 ≥40: 一般状態の異常（嘔吐、流涎、流涙、糞便異常等）、摂餌量・体重の低値、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリットの低値 80: 活動性低下、振戦 回復性：あり	<20	4.2.3.2-7
雌雄 イヌ (ビーグル)	経口	4 週(1 回/日)	0、0.02、0.2、2.0	≥0.02: リンパ球・好塩基球数の低値、気管・気管支リンパ節の洞赤血球増加・赤血球食食 ≥0.2: 肺の重量高値、肺胞組織球症 2: 肺の線維化	2.0	4.2.3.2-8
雌雄 イヌ (ビーグル)	経口	3 カ月(1 回/日) + 休薬 4 週	0、1、5、15	≥1: 摂餌量の低値、総白血球数・リンパ球数・好酸球数・好塩基球数・未分類細胞数の低値、APTT の延長、クロールの高値、総蛋白・アルブミン・グロブリンの低値、肺・胸腺の重量高値、肺胞組織球症、心臓左心室の動脈中膜の肥大・過形成 ¹⁾ 、下顎リンパ節・腸間膜リンパ節のリンパ球減少 ≥5: 体重増加量の低値、カルシウムの低値、肺の線維化、胸腺浮腫 15: 総ビリルビンの高値	15	4.2.3.2-9
雌雄 イヌ (ビーグル)	経口	9 カ月(1 回/日) + 休薬 4 週	0、2、5、10、15	≥2: 流涎、体重増加量の低値、リンパ球数・単球数・好酸球数・好塩基球数・大型未分類細胞数の低値、肺・胸腺の重量高値、前立腺の重量低値、肺の局所性炎症、胸膜線維化、心臓左心室の心筋内動脈の中膜・外膜の肥厚 ¹⁾ 、腸間膜リンパ節の洞赤血球増加・赤血球食食 ≥5: 摂餌量の低値、結膜炎 15: 胸腺浮腫	15	4.2.3.2-10

- a) イヌの 4 週試験 (CTD 4.2.3.2-8) を除き、対照群には L-アルギニン塩酸塩を脱イオン水に溶解した溶媒対照、本薬投与群にはエトラシモド L-アルギニンを脱イオン水に溶解した投与液が用いられた。イヌの 4 週試験 (CTD 4.2.3.2-8) では、対照群には溶媒対照である 20%v/v エタノールを含む脱イオン水、本薬投与群にはエトラシモド L-アルギニンを 20%v/v エタノールを含む脱イオン水に溶解した投与液が用いられた。
- b) 白血球数の低値、胸腺及び脾臓の臓器重量変動、並びに胸腺、脾臓、リンパ節及び骨髄の病理組織学的変化は、本薬の薬理作用に関連した変化と考えられた。
- c) がん原性試験の用量設定のために実施された。
- d) 瀕死状態のため投与 64 日目に安楽殺となった。
- e) 350 mg/kg/日投与 5 日目までに死亡及び瀕死状態による安楽殺が認められたため、投与 5 日目から 3 日間休薬した後、250 mg/kg/日に減量して投与を再開した。
- f) 500 mg/kg/日で認められた毒性、死亡及び瀕死状態による安楽殺のため、この用量での評価を中止した。
- g) 瀕死状態による安楽殺を含む。
- h) 500 及び 1,000 mg/kg/日群の各 1 例で重度の毒性が認められたため、該当動物について投与 6 日目から 8 日目まで休薬し、さらに、同群の他の個体にも毒性が認められたため、残りの動物についても投与 7 日目から 8 日目まで休薬した。投与 9 日目に投与量をそれぞれ 200 及び 300 mg/kg/日に減量して投与を再開したが、100、500/200 及び 1,000/300 mg/kg/日群で毒性が認められたため、投与 14 日目に同群の投与を中止し、安楽殺を行った。代替として 40 及び 80 mg/kg/日を追加した。4 週間投与後、0、40 及び 80 mg/kg/日について 4 週間の休薬期間を設けた。主な所見には、20、40 及び 80 mg/kg/日の結果を示す。
- i) 心臓所見は休薬期間終了時にも認められた。

5.3 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒト抹消血リンパ球を用いた染色体異常試験、及びラットを用いた小核試験が実施された（表 12）。本薬 300 mg/kg/日を雌ラットに投与したとき、小核を有する多染性赤血球の割合が、対照群と比較して統計学的に有意に大きかったが、本薬 300 mg/kg/日群の数値は試験施設の過去の背景データの範囲内であった。細菌を用いた復帰突然変異試験及びヒト抹消血リンパ球を用いた染色体異常試験はいずれも陰性であったこと等も踏まえて、申請者は、本薬が遺伝毒性を示す可能性は低いと説明した。

表 12 遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類		試験系	S9 (処置)	濃度又は用量	試験 成績	添付資料 CTD
in vitro	細菌を用いた復帰突然変異試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537	－/＋	0 ^{a)} 、2.5、5.0、10、25、50、 100、250、500、1,000、2,500、 5,000 µg/plate	陰性	4.2.3.3.1-1
		大腸菌：WP2 <i>uvrA</i>	－/＋			
	染色体異常試験	ヒト抹消血リンパ球	－（3 及び 22 時間）、 ＋（3 時間）	0 ^{a)} 、10、30、40、50、100、 125、150 µg/mL	陰性	4.2.3.3.1-2
in vivo	小核試験	雌雄ラット（SD） 骨髄			弱陽性 ^{c)}	4.2.3.3.2-1

a) DMSO

b) 対照群には L-アルギニン塩酸塩を脱イオン水に溶解した溶媒対照、本薬投与群にはエトキシモド L-アルギニンを脱イオン水に溶解した投与液が用いられた。

c) 300 mg/kg/日の雌で小核を有する多染性赤血球の割合の統計学的に有意な増加が認められたが、その数値は試験施設の過去の背景データの範囲内であった。雄について統計学的に有意な増加はなかった。そのため、300 mg/kg/日の骨髄小核形成能は弱陽性と判断された。

5.4 がん原性試験

ラット及びマウスを用いた 104 週間反復経口投与がん原性試験が実施された（表 13）。

ラットではがん原性は認められなかった。一方、マウスでは、本薬 6 mg/kg/日以上を投与した雌雄で本薬に関連した早期安楽殺例又は死亡例が認められ、血管腫及び血管肉腫の発現と関連していた。申請者は、SIP 受容体調節薬であるシポニモドを用いた *in vitro* 試験では、マウス血管内皮細胞の増殖及び胎盤増殖因子 2（PLGF2）の放出が認められたが、ラット及びヒトの血管内皮細胞ではそれらが認められなかったこと（Arch Toxicol 2018; 92: 1877-91）を踏まえ、マウスで認められた血管腫及び血管肉腫はヒトに外挿されないと考える旨を説明した。

表 13 がん原性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	結果						非発がん量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD		
雌雄ラット (SD)	経口	104 週 ^{a)} (1 回/日)	主な所見		匹	用量 (mg/kg/日)					20	4.2.3.4.1-2
						0 ^{b)}	0 ^{c)}	2 ^{d)}	6 ^{d)}	20 ^{d)}		
						雄 75 雌 75	雄 75 雌 75	雄 65 雌 65	雄 65 雌 65	雄 65 雌 65		
			腫瘍性病変		なし							
			非腫瘍性病変		≧2: 変異肝細胞巣、胆管過形成、脾臓の辺縁帯リンパ球減少・髄外造血亢進、胸腺髄質のリンパ球増加、リンパ節の洞拡張・洞組織球増加・洞赤血球増加・赤血球貪食、視床の局所性鉍質沈着							
その他の所見		≧2: 摂餌量の低値、体重の低値										
雌雄マウス (CD-1)	経口	104 週 ^{a)} (1 回/日)	主な所見		匹	用量 (mg/kg/日)					2	4.2.3.4.1-1
						0 ^{b)}	0 ^{c)}	2 ^{d)}	6 ^{d)}	20 ^{d)}		
						雄 75 雌 75	雄 75 雌 75	雄 65 雌 65	雄 65 雌 65	雄 65 雌 65		
			腫瘍性病変 ^{h)}	多中心性血管腫	雄	2	2	2	1	4		
					雌	1	1	0	1	5		
				多中心性血管肉腫	雄	8	4	9	17	31		
					雌	2	4	5	14	18		
			非腫瘍性病変		≧2: 肺胞内の好酸性物質蓄積、肺組織球症、肺の線維化、肺の骨化生 ≧6: 血管腫様過形成 (胸骨骨髓、大腿骨骨髓、心臓、肝臓、皮膚、精巣上体、卵巣、子宮)、胸腺髄質のリンパ球増加							
			その他の所見		≧2: 摂餌量の低値、体重の低値							

a) 20 mg/kg/日の雄では、投与 86 週に生存例が 20 例となったため投与を中止した。さらに、脱イオン水対照群では、雄及び雌でそれぞれ投与 90 週及び投与 89 週に生存例が 20 例となったため、すべての群の雄及び雌の生存例の剖検をそれぞれ投与 90 から 91 週及び投与 89 から 90 週にかけて実施した。

b) 脱イオン水

c) L-アルギニン塩酸塩を脱イオン水に溶解

d) エトラシモド L-アルギニンを脱イオン水に溶解

e) 20 mg/kg/日の雄では、投与 91 週に生存例が 20 例となったため投与を中止し、投与 99 週に生存していた 15 例を剖検した。6 mg/kg/日の雄では投与 99 週に生存例が 20 例となり投与を中止したが、投与期間終了時の計画剖検前までの生存例は 15 例を下回らなかった。脱イオン水又は L-アルギニン塩酸塩を溶解した脱イオン水を投与した対照群、及び 2 mg/kg/日の雄には、投与 104 週まで 1 日 1 回投与が行われた。20 mg/kg/日の雌では、投与 84 週に生存例が 20 例となったため投与を中止し、投与 91 週に生存していた 15 例を剖検した。6 及び 2 mg/kg/日の雌では、それぞれ投与 92 及び 98 週に生存例が 20 例となったため投与を中止し、6 mg/kg/日の雌では投与 96 週に生存していた 15 例を剖検した。投与 100 週に脱イオン水を投与した対照群の雌が 20 例となったため、同群 20 例、並びに L-アルギニン塩酸塩を溶解した脱イオン水を投与した対照群及び 2 mg/kg/日の雌の生存例を剖検した。

f) 血管肉腫又は血管腫は、肝臓、皮下組織、心臓、骨髄、脾臓、子宮、腸管、骨格筋、肺、胸腺、副腎、腎臓、眼、腸間膜リンパ節、腸間膜/腹膜、脊髄及び精巣上体に認められた。

5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた精子形成に関する試験、ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット又はウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、並びにラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された (表 14)。

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験では、血管奇形 (1 mg/kg/日以上)、外表奇形 (4 mg/kg/日)、生存胎児数の低値 (4 mg/kg/日) 等、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では、血管奇形 (10 mg/kg/日以上)、骨格奇形 (20 mg/kg/日)、生存胎児数の低値 (10 mg/kg/日以上) 等、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では、F1 出生児について、体重低値 (0.4 mg/kg/日以上)、死亡数の高値 (2 mg/kg/日以上)、着床数の低値 (4 mg/kg/日) 等が認められた。

申請者は、S1P₁ 受容体が血管発達に重要な役割を果たすこと (Science 2019; 366: eaar5551) を踏まえ、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験で認められた胎児の死亡及び催奇形性は、S1P 受容体調節薬のクラスエフェクトと考察している。

ラットを用いた胚・胎児発生試験の胚・胎児発生に関する無毒性量 (1 mg/kg/日未満)、ウサギを用いた胚・胎児発生試験の胚・胎児発生に関する無毒性量 (2 mg/kg/日)、及びラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験の F1 出生児の発生及び発育に関する無毒性量 (0.4 mg/kg/日未満) における AUC_{last} は、健康被験者に本薬 2 mg を 1 日 1 回投与したときの定常状態における AUC_{24h} と比較して、それぞれ、5 倍未満、0.8 倍及び 1.1 倍未満であった。

表 14 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 ^{a)} (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
精子形成 評価試験	雄ラット (SD)	経口	4週間(1回/日)	0、25、100、 250/200 ^{b)}	死亡 ^{c)} : 250/200 (5/12例) 250/200: 一般状態の異常 (自発運動低下、運動失調、呼吸数減少等)、摂餌量・体重の低値	精子形成 ^{d)} : 200	GLP 非適用 4.2.3.5.1-1
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雌雄ラット (SD)	経口	雄: 交配前28日～剖検前日 雌: 交配前2週～妊娠7日 (1回/日)	雄: 0、25、100、200 雌: 0、1、2、4	雄: ≥25: 摂餌量・体重増加量の低値 ≥100: 体重の低値 200: 精巣上体の重量低値 雌: ≥2: 摂餌量・体重増加量の低値	雄: 一般毒性: 25 生殖機能: 200 初期胚発生: 200 雌: 一般毒性: 4 生殖機能: 4 初期胚発生: 4	4.2.3.5.1-2
胚・胎児発生試験	雌ラット (SD)	経口	妊娠 6～17日 (1回/日)	0、1、2、4	母動物: 4: 妊娠子宮の重量低値、着床後胚損失率の高値、生存胎児数・生存胎児割合の低値 胎児: ≥1: 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)、内臓変異 (腕頭動脈短小) 4: 外表奇形 (全身性・局所性浮腫)	母動物の一般毒性: 4 胚・胎児発生: <1	4.2.3.5.2-3
	雌ウサギ (NZW)	経口	妊娠 7～20日 (1回/日)	0、2、10、20	母動物: ≥10: 着床後胚損失率の高値、生存胎児数の低値 20: 妊娠子宮の重量低値 胎児: ≥10: 内臓奇形 (大動脈弓奇形)、骨格変異 (過剰骨化) 20: 骨格奇形 (胸骨分節癒合)	母動物の一般毒性: 20 胚・胎児発生: 2	4.2.3.5.2-5
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	雌ラット (SD)	経口	妊娠 6日～分娩後 20日 (1回/日)	0、0.4、2、4	親動物: ≥2: 摂餌量の低値、妊娠期間の延長、死産児数の高値、出生率の低値 F1 出生児: ≥0.4: 体重の低値 ^{e)} ≥2: 死亡数の高値 ^{f)} 4: 生存率の低値、着床数の低値、着床前胚損失率の高値	母動物の一般毒性: 4 F1 出生児の発生及び発育: <0.4	4.2.3.5.3-2

a) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (CTD 4.2.3.5.3-2) を除き、対照群には L-アルギニン塩酸塩を脱イオン水に溶解した溶媒対照、本薬投与群にはエトランシド L-アルギニンを脱イオン水に溶解した投与液が用いられた。出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (CTD 4.2.3.5.3-2) では、対照群には L-アルギニン塩酸塩を 0.5%v/v TWEEN20 含有 10 mmol/L Tris 緩衝液に溶解した溶媒対照、本薬投与群にはエトランシド L-アルギニンを 0.5%v/v TWEEN20 含有 10 mmol/L Tris 緩衝液に溶解した投与液が用いられた。

b) 投与 6 日目に減量

c) 投与 4～7 日目に安楽殺した。

d) いずれの用量においても、精巣及び精巣上体の精子濃度、精子形態、精子運動性等に関する異常は認められなかった。

e) 生後 22～92 日の離乳後期間全体にわたり、すべての用量における雌雄 F1 出生児の体重増加量は対照群と同程度であった。

f) 死亡は生後 1～20 日の間に認められた。

5.6 幼若動物試験

幼若ラットを用いた7週間反復投与毒性試験が実施された(表15)。その結果、幼若ラットにおけるNOAELは100 mg/kg/日と考えられ、そのときのAUC_{24h}は、健康被験者に本薬2 mgを1日1回投与したときの定常状態におけるAUC_{24h}と比較して367倍であった。

表15 幼若動物試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 ^{a)} (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 ラット (SD)	経口	7週(生後21 日に投与開 始)(1回/日) +休薬4週	0、10、30、100	≥10: 摂餌量・体重の低値、白血球数・リンパ 球数・好酸球数・単球数・その他細胞数の低値、 赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリットの低 値、総蛋白・アルブミン・グロブリンの低値、 脾臓の重量低値、脾臓・胸腺・下顎リンパ節・ 腸間膜リンパ節のリンパ球減少 100: 血小板数の高値、慢性進行性腎症の発生 頻度増加 ^{b)}	100	4.2.3.5.4-2

a) 対照群にはL-アルギニン塩酸塩を脱イオン水に溶解した溶媒対照、本薬投与群にはエトラスモドL-アルギニンを脱イオン水に溶解した投与液が用いられた。

b) 好塩基性尿細管及び尿細管円柱の発生頻度増加が認められたが、これらの所見はいずれも変化の程度が小さかった。また、臓器機能障害を示唆する所見を伴っておらず、一般状態変化も認められなかったため、毒性ではないと考えられた。

5.7 光毒性試験

マウス3T3線維芽細胞株を用いた*in vitro*光毒性試験が実施された(表16)。その結果、陰性となったことから、申請者は、本薬が光毒性を示す可能性は低いと説明した。

表16 光毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	試験方法	結果	添付資料 CTD
<i>in vitro</i> 光毒性 試験	Balb/c マウス 3T3 線維芽 細胞	3T3 細胞を 17.8 µg/mL までの本薬で処理し、相対細胞生存率 に基づき本薬の光毒性を評価した。	陰性	4.2.3.7.7-1

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本薬の毒性は適切に評価されており、毒性試験の成績を踏まえた5.R.1の検討結果から、イヌを用いた反復投与毒性試験で左心室の動脈壁の肥大／過形成／肥厚が認められたことについて注意喚起が必要と判断した。また、5.R.2の検討結果から、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への本薬の投与は禁忌とすることが妥当と判断した。

5.R.1 イヌの血管所見について

申請者は、イヌを用いた3カ月及び9カ月反復投与毒性試験で認められた左心室の動脈壁の肥大／過形成／肥厚の発現機序及び種差について、以下のように説明した。

イヌで認められた本血管所見の発現機序は、血管におけるS1P受容体の発現パターンと関連していると考えられる。心血管系組織において血管内皮細胞ではS1P₁受容体が最も多く発現し、次いでS1P₃受容体、S1P₂受容体が発現すること、一方、血管平滑筋細胞ではS1P₂受容体及びS1P₃受容体の発現が高くS1P₁受容体の発現が低いことが知られている(Pharmacol Res 2020; 156: 104793)。S1P受容体は血管内皮細胞のバリア機能、炎症、血管収縮等に重要な役割を果たしており、S1P₁受容体のシグナル伝達は血管内皮細胞の接着結合を安定化させ、血流及び血圧を維持し、血管を炎症性損傷から保護すること、また、S1P₂受容体及びS1P₃受容体のシグナル伝達は下流のRhoシグナル伝達を活性化して、血管透過性、局所炎症及び血管収縮の増強に影響を及ぼすことが知られている(Pharmacol Res 2020; 156: 104793、J Biol

Chem 2023; 299: 104775)。これらの S1P 受容体のサブタイプによる調節作用の違いが、血管保護作用又は血管損傷を引き起こす可能性が考えられ (Pharmacol Res 2020; 156: 104793)、特に疾患状態においては、S1P 受容体の発現状況が変わることによってシグナル伝達経路が変化し、血管損傷が悪化する可能性がある (J Biol Chem 2023; 299: 104775)。さらに、疾患状態における S1P 受容体の発現状況の変化は、血管平滑筋細胞の増殖や血管壁の肥厚を引き起こす原因として知られている (Biotechnol Adv 2018; 36: 1586-607、Front Genet 2012; 3: 290)。

申請者の社内プロテオームマップデータに基づく、イヌの心臓及び大動脈内皮細胞では S1P₂ 受容体及び S1P₃ 受容体のいずれも検出された一方で、ラットの大動脈内皮細胞では S1P₂ 受容体及び S1P₃ 受容体が検出されず、ラットの 6 カ月間の反復投与毒性試験等においては、イヌで認められた本血管所見は認められなかった。カニクイザル及びヒトの心臓及び大動脈内皮細胞では S1P₂ 受容体及び S1P₃ 受容体は検出されなかった。

以上を踏まえると、今回の毒性試験で認められた本血管所見の発現には、S1P₂ 受容体及び S1P₃ 受容体の発現に関する種差が関与しており、ヒトでの本血管所見の発現の可能性は低いと考える。

機構は、本血管所見の発現機序及び種差に関する申請者の説明は妥当であるが、イヌ反復投与毒性試験での本血管所見について無作用量が求められていないことを踏まえると、イヌ反復投与毒性試験における血管所見について、添付文書で情報提供する必要があると考える。

5.R.2 妊婦への投与について

申請者は、本薬の妊婦への投与について、以下のように説明している。

本薬の胚・胎児発生に関する試験において、本薬投与に関連した催奇形性が認められており (5.5 参照)、S1P₁ 受容体が血管発達に重要な役割を果たすこと (Science 2019; 366: eaar5551) も踏まえると、催奇形性については本薬の S1P 受容体調節作用に関連した影響と考える。したがって、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への本薬の投与は推奨されない。

機構は、本薬は催奇形性を有し、臨床用量での曝露量において十分な安全域が確保されていないこと、他の S1P 受容体調節薬¹⁷⁾ においても催奇形性が認められ妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与が禁忌となっていることから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への本薬の投与は禁忌とすることが適切と考える。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請に際して成績が提出された臨床試験のうち、国際共同第 III 相試験 (APD334-302 試験)、海外第 III 相試験 (APD334-301 試験) 及び国内第 III 相継続投与試験 (APD334-308 試験) では臨床試験用製剤の 2 mg 錠が、生物学的同等性及び食事の影響に関する試験 (APD334-114 試験) では臨床試験用製剤及び申請製剤の 2 mg 錠が用いられた。

¹⁷⁾ 「ゼボジアカプセル 0.92 mg、同カプセルスターターパック」審査報告書 (令和 6 年 11 月 18 日)

血漿中のエトラシモドの濃度は LC-MS/MS 法で測定され、定量下限は 0.0500～0.250 ng/mL¹⁸⁾ であった。血漿、尿及び糞中の放射能濃度の測定には液体シンチレーションカウンター法が用いられた。

6.1.1 ヒト生体試料を用いた試験

6.1.1.1 *in vitro* における膜透過性 (CTD 4.2.2.2-2)

Caco-2 細胞株を用いて、エトラシモドの膜透過性が検討された。その結果、エトラシモド 0.5 及び 5.0 µmol/L の P_{app} A→B (平均値) は、それぞれ 20.6 及び 23.5×10^{-6} cm/秒であった。申請者は、当該結果に加え、陽性対照 (高膜透過性) であるプロプラノロールの P_{app} (個別値) が 23.2 及び 24.3×10^{-6} cm/秒であったことを考慮すると、エトラシモドの膜透過性は高いと説明している。

6.1.1.2 タンパク結合 (CTD 4.2.2.3-1 及び 4)

ヒトの血漿を用いて、エトラシモド (10 µmol/L) のタンパク結合が検討された。その結果、エトラシモドのタンパク結合率 (平均値) は 97.9%であった。

ヒト血清アルブミン溶液 (41.8 mg/mL)、 α 1-酸性糖タンパク溶液 (1.8 mg/mL) 及びリポタンパク質溶液¹⁹⁾を用いて、エトラシモド (20 及び 200 ng/mL) のタンパク結合が検討された。その結果、エトラシモド 200 ng/mL²⁰⁾ のヒト血清アルブミン非結合形分率 (平均値) は 0.0792%、エトラシモド 20 及び 200 ng/mL の① α 1-酸性糖タンパク及び②リポタンパク質非結合形分率 (平均値) は、それぞれ①1.49 及び 1.11%、並びに②17.4 及び 14.0%であった。以上より、申請者は、本薬は主に血清アルブミンに結合すると考えると説明している。

6.1.1.3 血球移行性 (CTD 4.2.2.3-2)

ヒトの血液を用いて、本薬の [¹⁴C] 標識体 (0.10～2.0 µg/mL) の血球移行性が検討された。その結果、血漿中放射能に対する血液中放射能の比 (平均値) は 0.643～0.821 であり、明らかな濃度依存性は認められなかった。以上より、申請者は、本薬は主に血漿に分布すると考えると説明している。

6.1.1.4 *in vitro* における代謝物の検討 (CTD 4.2.2.4-2<参考資料>、4 及び 7)

ヒトの肝細胞を用いて、エトラシモドの [¹⁴C] 標識体 (20 µmol/L) の代謝物が検討された。その結果、18 種類の代謝物が認められた。主な代謝物は、M6 (総放射能に対する割合は 9.00%、以下同様) 及び M3 (4.30%) であり、その他の各代謝物の割合は 4%未満であった。なお、ヒト特異的な代謝物は認められなかった。

ヒト肝ミクロソーム及びヒト遺伝子組換え CYP 分子種 (1A1、1A2、1B1、2A6、2B6、2C8、2C9、2C18、2C19、2D6、2E1、2J2、3A4、3A5、3A7、4A11、4F2、4F12、4F3A 及び 4F3B) を用いて、エトラシモド (0.25～10 µmol/L²¹⁾) の代謝物が検討された。その結果、ヒト肝ミクロソーム²²⁾ において M2 (水酸

¹⁸⁾ 海外第 I 相単回投与試験 (APD334-001 試験、6.2.1 参照) では 0.0500 ng/mL、生物学的同等性及び食事の影響に関する試験 (APD334-114 試験、6.1.2 参照)、海外第 I 相反復投与試験 (APD334-109 試験、6.2.2 参照)、海外第 I 相試験 (APD334-108 試験、APD334-112 試験、APD334-009 試験、APD334-116 試験及び APD334-008 試験、それぞれ 6.2.4、6.2.5、6.2.6、6.2.7 及び 6.2.9 参照) では 0.250 ng/mL、海外第 I 相試験 (APD334-108 試験及び APD334-112 試験、それぞれ 6.2.4 及び 6.2.5 参照) におけるエトラシモドの遊離形濃度及び総濃度の測定では 0.100 ng/mL。

¹⁹⁾ 高比重及び低比重のリポタンパク質 (各 2.73 mg/mL)、並びに超低比重のリポタンパク質 (1.36 mg/mL) を含む混合液

²⁰⁾ エトラシモド 20 ng/mL のヒト血清アルブミン非結合形分率は、遊離形濃度を測定できなかったため、算出されなかった。

²¹⁾ CYP1A1、1B1、2A6、2C18、3A7、4A11、4F2、4F12、4F3A 及び 4F3B は 10 µmol/L、ヒト肝ミクロソーム、CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、2J2、3A4 及び 3A5 は 0.25、1.0 及び 10 µmol/L で検討された。

²²⁾ エトラシモド 0.25、1.0 及び 10 µmol/L との反応時に M2、M3 及び M6 が認められた。

化体)、M3 及び M6 が認められた。また、ヒト肝ミクロソームで認められたエトラシモドの酸化体 (M2、M3 及び M6) のうち、CYP2C8²³⁾、2C9²⁴⁾ 及び 2C19²⁵⁾ 存在下では M2、M3 及び M6、CYP2J2 存在下²⁶⁾ では M3、CYP3A4 存在下²⁷⁾ では M2 がそれぞれ認められた一方、その他の CYP 分子種の存在下ではいずれの酸化体も認められなかった。

6.1.1.5 代謝に関与する代謝酵素の検討 (CTD 4.2.2.4-4 及び 7)

ヒト遺伝子組換え CYP 分子種 (1A1、1A2、2A6、1B1、2B6、2C8、2C9、2C18、2C19、2D6、2E1、3A4、3A5、3A7、4A11、2J2、4F2、4F12、4F3A 及び 4F3B) とエトラシモド (1.0 $\mu\text{mol/L}$) を反応させ、エトラシモドの代謝に関与する CYP 分子種が検討された。その結果、エトラシモドの平均濃度は、CYP2C9、2C19、1A1 及び 2C8 存在下ではそれぞれ 0.387、0.699、0.751 及び 0.760 $\mu\text{mol/L}$ であった一方、他の CYP 分子種の存在下では 0.821 $\mu\text{mol/L}$ 以上、CYP 分子種の非存在下²⁸⁾ では 0.913 $\mu\text{mol/L}$ であった。

ヒト遺伝子組換え CYP 分子種 (2C8、2C9、2C19、2J2 及び 3A4) とエトラシモド (0.25 及び 1.0 $\mu\text{mol/L}$) を反応させ、エトラシモドの代謝における各 CYP 分子種の寄与率が検討された。その結果、CYP2C8、2C9、2C19、2J2 及び 3A4 の代謝固有クリアランスは、それぞれ 0.0116、0.0853、0.0133、0.0187 及び 0.0164 $\mu\text{L/min/pmol}$ CYP であり、相対活性係数²⁹⁾ で補正した CYP2C8、2C9、2C19、2J2 及び 3A4 の代謝固有クリアランス (それぞれ 0.908、0.887、0.0311、0.0230 及び 0.520 $\mu\text{L/min/mg}$) から、CYP2C8、2C9、2C19、2J2 及び 3A4 の寄与率³⁰⁾ は、それぞれ 38.3、37.4、1.32、0.972 及び 22.0%と算出された。

申請者は、以上の結果に加え、エトラシモドの主な酸化体の生成に関与する CYP 分子種 (6.1.1.4 参照) 等を踏まえ、本薬の代謝には主に CYP2C8、2C9 及び 3A4 が関与すると考えると説明している。

6.1.1.6 ヒト薬物代謝酵素の阻害作用 (CTD 4.2.2.4-11~12)

ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A) の基質³¹⁾ の代謝に対する本薬 (1 及び 10 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された。その結果、本薬 1 及び 10 $\mu\text{mol/L}$ を処理したときに、CYP2C8 の基質の代謝に対する阻害率はそれぞれ 22.2 及び 100%であった一方、他の CYP 分子種の基質の代謝に対する阻害率は 17.0%以下であった。また、本薬 (1 及び 10 $\mu\text{mol/L}$) は、検討されたいずれの CYP 分子種の基質の代謝に対しても、明確な代謝依存的阻害作用³²⁾ を示さなかった。

ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP2C8 の基質 (amodiaquine) の代謝に対する本薬 (0.03~30 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は CYP2C8 の基質の代謝に対して阻害作用を示し、IC₅₀ 値は

²³⁾ エトラシモド 1.0 $\mu\text{mol/L}$ との反応時に M2 及び M3、エトラシモド 10 $\mu\text{mol/L}$ との反応時に M2、M3 及び M6 が認められた。

²⁴⁾ エトラシモド 0.25 及び 1.0 $\mu\text{mol/L}$ との反応時に M2、M3 及び M6、エトラシモド 10 $\mu\text{mol/L}$ との反応時に M3 及び M6 が認められた。

²⁵⁾ エトラシモド 0.25 $\mu\text{mol/L}$ との反応時に M2、エトラシモド 1.0 $\mu\text{mol/L}$ との反応時に M2、M3 及び M6、エトラシモド 10 $\mu\text{mol/L}$ との反応時に M2 が認められた。

²⁶⁾ エトラシモド 0.25 及び 1.0 $\mu\text{mol/L}$ との反応時に M3 が認められた。

²⁷⁾ エトラシモド 1.0 $\mu\text{mol/L}$ との反応時に M2 が認められた。

²⁸⁾ ヒト遺伝子組換え CYP 分子種の作製には Sf9 細胞株が用いられたため、ヒト遺伝子組換え CYP 分子種を発現していない対照として Sf9 細胞株が用いられた。

²⁹⁾ ヒト遺伝子組換え CYP 分子種を用いたときの CYP プローブ基質の代謝固有クリアランスに対する、ヒト肝ミクロソームを用いたときの CYP プローブ基質の代謝固有クリアランスの比として算出され、CYP2C8、2C9、2C19、2J2 及び 3A4 の相対活性係数は、それぞれ 78.5、10.4、2.34、1.23 及び 31.7 pmol CYP/mg とされた。

³⁰⁾ 相対活性係数で補正した各 CYP 分子種の代謝固有クリアランス/相対活性係数で補正した各 CYP 分子種の代謝固有クリアランスの和 $\times 100$

³¹⁾ 以下が基質として評価された。CYP1A2 : phenacetin、CYP2B6 : エファビレンツ、CYP2C8 : amodiaquine、CYP2C9 : ジクロフェナク、CYP2C19 : (S)-mephenytoin、CYP2D6 : デキストロメトルフアン、CYP3A : ミダゾラム及びテストステロン

³²⁾ ヒト肝ミクロソームと本薬を NADPH の存在下で 30 分間プレインキュベートした後に、CYP 分子種の基質とインキュベートし、CYP 分子種の基質の代謝に対する本薬の代謝依存的阻害作用が検討された。

4.0 $\mu\text{mol/L}$ であった。また、本薬は、CYP2C8 の基質の代謝に対して明確な代謝依存的阻害作用³²⁾ 及び時間依存的阻害作用³³⁾ を示さなかった。

ヒト肝ミクロソームを用いて、UGT 分子種 (1A1、1A3、1A4、1A6、1A9、2B7 及び 2B17) の基質³⁴⁾ の代謝に対する本薬 (1 及び 10 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された。その結果、本薬 10 $\mu\text{mol/L}$ を処理したときに、UGT1A1 及び 1A6 の基質の代謝に対する阻害率はそれぞれ 28.0 及び 48.3%であった一方、他の UGT 分子種の基質の代謝に対する阻害率は 7.6%以下であった。

申請者は、以上の結果と薬物相互作用ガイドラインを踏まえた検討の結果から、臨床使用時に本薬による CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A、並びに UGT1A1、1A3、1A4、1A6、1A9、2B7 及び 2B17 の阻害を介した薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えると説明している。

6.1.1.7 ヒト薬物代謝酵素の誘導作用 (CTD 4.2.2.4-14)

ヒト肝細胞を用いて、CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 3A4) の mRNA 発現及び酵素活性に対するエトラスシモド (0.001~300 $\mu\text{mol/L}$) の誘導作用が検討された。その結果、エトラスシモド (0.001~300 $\mu\text{mol/L}$) は、CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 3A4 の mRNA 発現、並びに CYP1A2、2B6 及び 3A4 の酵素活性に対して明確な誘導作用を示さなかった。

申請者は、以上の結果等から、臨床使用時に本薬による CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 3A4 の誘導を介した薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えると説明している。

6.1.1.8 トランスポーターを介した輸送に関する検討 (CTD 4.2.2.6-1)

ヒト P-gp 又は BCRP を発現させた MDCKII 細胞株を用いて、P-gp 及び BCRP を介したエトラスシモド (1 及び 10 $\mu\text{mol/L}$) の輸送が検討された。その結果、P-gp 阻害剤 (valspodar、10 $\mu\text{mol/L}$) の存在下で、非存在下と比較してエトラスシモド (1 及び 10 $\mu\text{mol/L}$) の efflux ratio に明確な低下は認められなかった。また、BCRP 阻害剤 (ko143、1 $\mu\text{mol/L}$) の非存在下及び存在下の efflux ratio は、BCRP の基質 (プラゾシン) ではそれぞれ 5.75 及び 1.25、エトラスシモド 1 $\mu\text{mol/L}$ ではそれぞれ 1.67 及び 1.42、エトラスシモド 10 $\mu\text{mol/L}$ ではそれぞれ 7.36 及び 3.17 であった。申請者は、薬物相互作用ガイドラインを参考に、P-gp と同様に検討した結果、APD334-107 試験から推定されたエトラスシモドの消化管アベイラビリティは約 89%であり、1.25 倍以上の AUC の上昇は起こらないと考えられるため、臨床使用時に BCRP を介した薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えると説明している。

ヒト OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1 又は OCT2 を発現させた HEK293 細胞株を用いて、各トランスポーターを介したエトラスシモド (1 及び 10 $\mu\text{mol/L}$) の輸送が検討された。その結果、各トランスポーターの阻害剤³⁵⁾ の存在下で、非存在下と比較してエトラスシモド (1 及び 10 $\mu\text{mol/L}$) の細胞内への取込み比³⁶⁾ に明確な低下は認められなかった。以上より、申請者は、臨床使用時に OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1 及び OCT2 を介した薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えると説明している。

³³⁾ ヒト肝ミクロソームと本薬を NADPH の非存在下で 30 分間ブレインキュベートした後に、CYP2C8 の基質 (amodiaquine) とインキュベートし、CYP2C8 の基質の代謝に対する本薬の時間依存的阻害作用が検討された。

³⁴⁾ 以下が基質として評価された。UGT1A1: 17 β -エストラジオール、UGT1A3: ケノデオキシコール酸、UGT1A4: trifluoperazine、UGT1A6: 1-naphthol、UGT1A9: プロポフォール、UGT2B7: モルヒネ、UGT2B17: テストステロン

³⁵⁾ 以下が阻害剤として評価された。OATP1B1 及び OATP1B3: リファンピシン (10 $\mu\text{mol/L}$)、OAT1 及び OAT3: プロベネシド (100 $\mu\text{mol/L}$)、OCT1: キニジン (100 $\mu\text{mol/L}$)、OCT2: キニジン (300 $\mu\text{mol/L}$)

³⁶⁾ トランスポーター非発現細胞でのエトラスシモドの細胞内取込み量に対する、トランスポーター発現細胞でのエトラスシモドの細胞内取込み量の比

6.1.1.9 トランスポーターの阻害作用 (CTD 4.2.2.6-1)

Caco-2 細胞株及びヒト BCRP を発現させた MDCKII 細胞株を用いて、P-gp 及び BCRP の基質³⁷⁾の輸送に対するエトランシモド (10 及び 100 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された。その結果、エトランシモドの非存在下並びにエトランシモド 10 及び 100 $\mu\text{mol/L}$ の存在下で、P-gp の基質の efflux ratio はそれぞれ 45.8、49.0 及び 24.6、BCRP の基質の efflux ratio はそれぞれ 6.38、2.67 及び 0.177 であった。また、ヒト BCRP を発現させた MDCKII 細胞株を用いて、BCRP の基質 (プラゾシン) の輸送に対するエトランシモド (0.03 ~ 30 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された。その結果、エトランシモドは BCRP の基質の輸送に対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値は 35.7 $\mu\text{mol/L}$ であった。

ヒト OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、MATE1 又は MATE2-K を発現させた HEK293 細胞株を用いて、各トランスポーターの基質³⁸⁾の輸送に対するエトランシモド (1 及び 10 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された。その結果、エトランシモドの非存在下並びにエトランシモド 1 及び 10 $\mu\text{mol/L}$ の存在下で、OATP1B1 の基質の非発現細胞株で補正した取込み速度はそれぞれ 1.23、1.22 及び 0.669 pmol/mg/min であった。一方、エトランシモド (1 及び 10 $\mu\text{mol/L}$) の存在下で、非存在下と比較して OAT1、OAT3、OATP1B3、OCT1 及び OCT2 の基質の非発現細胞株で補正した取込み速度に明確な低下は認められなかった。また、エトランシモド (1 及び 10 $\mu\text{mol/L}$) の存在下で、非存在下と比較して MATE1 及び MATE2-K の基質の取込み量に明確な低下は認められなかった。

ヒト BSEP を発現させた Sf9 細胞株から調製した膜小胞を用いて、BSEP の基質 (^3H 標識した taurocholic acid) の輸送に対するエトランシモド (1 及び 10 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された。その結果、エトランシモド (1 及び 10 $\mu\text{mol/L}$) の存在下で、非存在下と比較して BSEP の基質の取込み量の AMP 存在下に対する ATP 存在下の比に明確な低下は認められなかった。

申請者は、以上の結果と薬物相互作用ガイドラインを踏まえた検討の結果から、臨床使用時に本薬による P-gp、BCRP、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、MATE1、MATE2-K 及び BSEP の阻害を介した薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えると説明している。

6.1.2 生物学的同等性及び食事の影響に関する試験 (CTD 5.3.1.2-3<参考資料>：試験番号 APD334-114 <2021 年 2 月~3 月>)

外国人健康成人 (目標被験者数 18 例) を対象に、臨床試験用製剤と申請製剤の生物学的同等性、並びにエトランシモドの薬物動態に及ぼす食事の影響及び安全性を検討する目的で、無作為化非盲検 3 群 3 期クロスオーバー試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 2 mg (臨床試験用製剤又は申請製剤の 2 mg 錠) を空腹時³⁹⁾に単回経口投与、又は本薬 2 mg (申請製剤の 2 mg 錠) を高脂肪食⁴⁰⁾の摂取開始 30 分後⁴¹⁾に単回経口投与することとされ、各期の休薬期間は 9 日間とされた。

³⁷⁾ 以下が基質として評価された。P-gp：ジゴキシン、BCRP：プラゾシン

³⁸⁾ 以下が基質として評価された。OAT1： ^3H 標識した *p*-アミノ馬尿酸、OAT3： ^3H 標識した estrone-3-sulfate、OATP1B1 及び OATP1B3： ^3H 標識したエストラジオール-17 β -グルクロニド、OCT1： ^{14}C 標識した tetraethylammonium bromide、OCT2、MATE1 及び MATE2-K： ^{14}C 標識したメトホルミン

³⁹⁾ 10 時間以上絶食後に本薬を投与し、投与後 4 時間以上絶食する。

⁴⁰⁾ 総カロリー 800~1,000 kcal のうち脂質 500~600 kcal

⁴¹⁾ 食事は摂取開始 30 分以内に完了することとされた。

本試験に組み入れられ、本薬が 1 回以上投与された 18 例全例が安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団⁴²⁾とされた。

臨床試験用製剤と申請製剤の生物学的同等性について、臨床試験用製剤投与時に対する申請製剤投与時のエトランシモドの C_{max} 及び AUC_{last} の幾何最小二乗平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.978 [0.929, 1.03] 及び 0.979 [0.948, 1.01] であり、いずれも生物学的同等性の判定基準 (0.80~1.25) の範囲内であった。

エトランシモドの薬物動態に及ぼす食事の影響について、エトランシモドの t_{max} の中央値は、空腹時投与及び高脂肪食後投与でそれぞれ 4.00 及び 6.00 時間であった。また、空腹時投与に対する高脂肪食後投与におけるエトランシモドの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何最小二乗平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.993 [0.944, 1.05] 及び 1.02 [0.984, 1.05] であった。申請者は、空腹時投与と高脂肪食後投与でエトランシモドの曝露量に明確な差異は認められなかったことから、本薬の服用に際して食事に関する規定を設定する必要はないと考えたと説明している。

安全性について、有害事象は、臨床試験用製剤の空腹時投与群で 12.5% (2/16 例)、申請製剤の空腹時投与群で 26.7% (4/15 例)、申請製剤の高脂肪食後投与群で 31.3% (5/16 例) に認められ、副作用は、臨床試験用製剤の空腹時投与群で 6.3% (1/16 例)、申請製剤の空腹時投与群で 20.0% (3/15 例)、申請製剤の高脂肪食後投与群で 18.8% (3/16 例) に認められた。投与中止に至った有害事象は、申請製剤の高脂肪食後投与群で 6.3% (1/16 例：モービッツ I 型第二度房室ブロック) に認められ、副作用とされたが、転帰は回復であった。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 海外第 I 相単回投与試験 (CTD 5.3.3.1-1<参考資料>：試験番号 APD334-001 <20 年 月～ 月>)

外国人健康成人 (目標被験者数 64 例：各コホート 8 例〈プラセボ群 2 例、本薬群 6 例〉、最大 8 コホート) を対象に、本薬を単回経口投与したときの薬物動態、安全性等を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 0.1、0.35、1、3、5、10、20 若しくは 40 mg 又はプラセボを絶食時に単回経口投与することとされた。

本試験に組み入れられ、治験薬が投与された 40 例 (各コホート 8 例〈プラセボ群 2 例、本薬群 6 例〉、計 5 コホート) 全例⁴³⁾が安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬 0.1、0.35、1、3 又は 5 mg を絶食時に単回経口投与したときのエトランシモドの血漿中薬物動態パラメータは表 17 のとおりであり、検討された用量範囲において、エトランシモドの C_{max} 及び AUC_{inf} は概ね用量に比例して増加した。

⁴²⁾ 薬物動態解析対象集団は、本薬が 1 回以上投与された被験者のうち、1 つ以上の薬物動態パラメータを導出可能なデータがあり、エトランシモドの吸収、分布、代謝及び排泄に影響を及ぼす可能性がある治験実施計画書からの重大な逸脱がない被験者と定義され、本薬が 1 回以上投与された 18 例全例がそれらの条件を満たした。

⁴³⁾ 本薬 5 mg 群において、第一度房室ブロック及び徐脈を伴う第二度房室ブロックが 1 例に認められ、第一度房室ブロックが 2 例 (うち 1 例では徐脈を伴う) に認められたことから、以降の用量漸増が中止された。

表 17 健康成人に本薬を単回経口投与したときのエトラシモドの血漿中薬物動態パラメータ

本薬の投与量 (mg)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{inf} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
0.1	6	1.73±0.61	6.00 [4.00, 12.0]	80±21	37.4±5.6
0.35	6	6.28±0.36	7.00 [1.50, 24.0]	268±31	30.7±2.7
1	6	17.2±5.5	6.00 [2.00, 8.00]	793±168	32.8±5.0
3	6	60.5±11.7	3.50 [1.50, 8.00]	2,600±840	35.0±5.8
5	6	102±19	4.00 [3.00, 6.00]	4,390±610	33.8±2.3

平均値±標準偏差

a) 中央値 [最小値, 最大値]

安全性について、有害事象は、プラセボ群で 30% (3/10 例)、本薬 0.1 mg 群で 33.3% (2/6 例)、本薬 0.35 mg 群で 33.3% (2/6 例)、本薬 1 mg 群で 66.7% (4/6 例)、本薬 3 mg 群で 66.7% (4/6 例)、本薬 5 mg 群で 83.3% (5/6 例) に認められ、副作用は、プラセボ群で 20% (2/10 例)、本薬 0.1 mg 群で 33.3% (2/6 例)、本薬 0.35 mg 群で 33.3% (2/6 例)、本薬 1 mg 群で 16.7% (1/6 例)、本薬 3 mg 群で 50% (3/6 例)、本薬 5 mg 群で 83.3% (5/6 例) に認められた。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった⁴⁴⁾。

6.2.2 海外第 I 相反復投与試験 (CTD 5.3.3.3-2 : 試験番号 APD334-109 <20 年 月 月>)

日本人及び白人健康成人 (目標被験者数 48 例 : 日本人の各投与群 12 例 (プラセボ群 2 例、本薬群 10 例)、計 2 投与群、白人の各投与群 12 例 (プラセボ群 2 例、本薬群 10 例)、計 2 投与群) を対象に、本薬を反復経口投与したときの薬物動態、安全性等を検討する目的で、プラセボ対照無作為化単盲検並行群間比較試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 1 若しくは 2 mg 又はプラセボを絶食下で、1~7 日目に 1 日 1 回反復経口投与するとともに、15 日目に単回経口投与⁴⁵⁾ することとされた。

本試験に組み入れられ、治験薬が 1 回以上投与された 49 例 (日本人の各投与群 12 例 (プラセボ群 2 例、本薬群 10 例)、計 2 投与群、白人の投与群 12 及び 13 例 (プラセボ群 2 及び 3 例、本薬群各 10 例)、計 2 投与群) 全例が安全性解析対象集団とされ、そのうち、本薬が投与された 40 例全例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬を反復経口投与したときのエトラシモドの血漿中薬物動態パラメータは、表 18 のとおりであった。エトラシモドの C_{max} 及び AUC_{tau} は、投与 1 日目と比較して投与 7 日目に高値を示し、また、白人と比較して日本人で高値を示した。

表 18 日本人及び白人健康成人に本薬を反復経口投与したときのエトラシモドの血漿中薬物動態パラメータ

測定時点 (日目)	本薬の投与量 (mg)	人種	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{tau} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
1	1	日本人	10	23.4±4.80	4.00 [1.98, 5.00]	379±61	NC
		白人	10	18.3±2.52	4.00 [2.00, 8.03]	312±51	NC
	2	日本人	10	45.0±6.30	3.02 [2.00, 5.03]	687±117	NC
		白人	10	29.5±3.64	3.51 [2.00, 5.00]	481±63	NC
7	1	日本人	10	48.9±8.39	4.49 [3.97, 16.0]	826±156	40.1±6.39
		白人	10	38.7±9.33	4.00 [2.00, 6.00]	660±183	36.4±6.78
	2	日本人	10	91.4±21.1	4.00 [2.00, 12.1]	1,570±317	39.4±5.09
		白人	10	73.8±13.6	4.00 [2.98, 6.00]	1,210±194	41.7±9.14

平均値±標準偏差、NC : 算出せず

a) 中央値 [最小値, 最大値]

⁴⁴⁾ 投与中止に至った有害事象は、単回投与試験のため、評価されなかった。

⁴⁵⁾ 15 日目の単回投与は、休薬後の初回投与時の心拍数の変化を評価することが目的とされた。

安全性について、有害事象は、日本人本薬 2 mg 群で 30.0% (3/10 例)、白人プラセボ群で 20.0% (1/5 例)、白人本薬 1 mg 群で 30.0% (3/10 例)、白人本薬 2 mg 群で 30.0% (3/10 例) に認められた。副作用は、日本人本薬 2 mg 群で 10.0% (1/10 例)、白人プラセボ群で 20.0% (1/5 例)、白人本薬 2 mg 群で 10.0% (1/10 例) に認められた。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

なお、エトラシモドの薬物動態の国内外差については、6.R.1 で検討する。

6.2.3 海外第 I 相試験 (マスバランス試験) (CTD 5.3.3.1-3<参考資料>: 試験番号 APD334-107 <20 年 月～月>)

外国人健康成人 (目標被験者数 8 例) を対象に、本薬の [¹⁴C] 標識体を単回経口投与したときのマスバランス等を検討する目的で、非盲検試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、本薬の [¹⁴C] 標識体 2 mg を絶食時に単回経口投与することとされた。

本試験に組み入れられ、治験薬が投与された 8 例全例が薬物動態解析対象集団とされた。

投与 312 時間後までの血漿中では、主に未変化体、M6 及び M3 が認められ、総放射能の AUC_{312h} に対する割合は、それぞれ 49.3、8.54 及び 8.27% で、その他に構造が同定された各代謝物の割合は 6.14% 以下であった。

投与 336 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率 (投与放射能に対する割合、以下同様) は、それぞれ 4.89 及び 82.0% であった。投与 168 時間後までの尿中では、主に M17 (酸化体のグルクロン酸抱合体) が認められ (0.613%)、その他の各代謝物の割合は 0.351% 以下であり、未変化体は検出されなかった。投与 240 時間後までの糞中では、主に M3、M36 及び未変化体が認められ (それぞれ 22.1、18.9 及び 11.2%)、その他の各代謝物の割合は 4.32% 以下であった。

6.2.4 海外第 I 相試験 (肝機能障害の影響) (CTD 5.3.3.3-1<参考資料>: 試験番号 APD334-108 <20 年 月～月>)

外国人肝機能正常被験者、並びに軽度 (Child-Pugh 分類 A)、中等度 (Child-Pugh 分類 B) 及び重度 (Child-Pugh 分類 C⁴⁶⁾) の肝機能障害を有する被験者 (目標被験者数 最大 40 例: 肝機能正常群 8～16 例、肝機能障害群各群 6～8 例) を対象に、肝機能障害がエトラシモド等の薬物動態に及ぼす影響及び安全性を検討する目的で、非盲検試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 2 mg を絶食時に単回経口投与することとされた。

本試験に組み入れられ、本薬が 1 回以上投与された 36 例 (肝機能正常被験者 14 例、軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者各 8 例、重度の肝機能障害を有する被験者 6 例) 全例が安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、肝機能正常被験者⁴⁷⁾ に対する肝機能障害を有する被験者における血漿中薬物動態パラメータの幾何最小二乗平均値の比は、表 19 のとおりであった。

⁴⁶⁾ Child-Pugh スコアが 15 の被験者は除外された。

⁴⁷⁾ 肝機能障害を有する被験者と被験者背景 (性、年齢及び BMI) を対応させた肝機能正常被験者

表 19 肝機能正常被験者に対する肝機能障害を有する被験者における
血漿中薬物動態パラメータの幾何最小二乗平均値の比

測定対象	肝機能障害の重症度	例数	C _{max}	AUC _{inf}
エトラシモド (結合形+非結合形 ^{a)})	軽度	8	1.02 [0.884, 1.17]	1.13 [0.941, 1.36]
	中等度	8	0.923 [0.800, 1.07]	1.29 [1.09, 1.53]
	重度	6	1.04 [0.844, 1.29]	1.57 [1.22, 2.03]
非結合形エトラシモド ^{b)}	軽度	8	0.856 [0.529, 1.39]	0.947 [0.584, 1.54]
	中等度	8	0.596 [0.466, 0.763]	0.832 [0.640, 1.08]
	重度	6	0.469 [0.271, 0.811]	0.707 [0.357, 1.40]

幾何最小二乗平均値の比 [90%CI]

a) 血漿タンパク結合形及び非結合形のエトラシモド

b) 血漿タンパク非結合形のエトラシモド

安全性について、有害事象は認められなかった。

なお、肝機能障害を有する患者への投与については、6.R.2 で検討する。

6.2.5 海外第 I 相試験（腎機能障害の影響）（CTD 5.3.3.3-3<参考資料>：試験番号 APD334-112 <20 年 月～20 年 月>）

外国人腎機能正常被験者、及び重度の腎機能障害又は末期腎不全を有する被験者⁴⁸⁾（目標被験者数 16 例：腎機能正常群 8 例、重度の腎機能障害又は末期腎不全群 8 例）を対象に、腎機能障害がエトラシモド等の薬物動態に及ぼす影響及び安全性を検討する目的で、非盲検試験が海外 2 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 2 mg を朝食の 4 時間後に単回経口投与することとされた⁴⁹⁾。

本試験に組み入れられ、本薬が 1 回以上投与された 16 例（腎機能正常被験者 8 例、重度の腎機能障害又は末期腎不全を有する被験者 8 例）全例が安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団とされた。

腎機能正常被験者⁵⁰⁾に対する、重度の腎機能障害又は末期腎不全を有する被験者における血漿中薬物動態パラメータの幾何最小二乗平均値の比は、表 20 のとおりであった。申請者は、腎機能正常被験者と比較して、重度の腎機能障害又は末期腎不全を有する被験者でエトラシモド及び血漿タンパク非結合形のエトラシモドの C_{max} 及び AUC_{inf} が増加する傾向は認められなかったことから、腎機能障害を有する患者への本薬の投与について、添付文書で注意喚起する必要はないと考えたと説明している。

表 20 腎機能正常被験者に対する、重度の腎機能障害又は末期腎不全を有する被験者における
血漿中薬物動態パラメータの幾何最小二乗平均値の比

測定対象	例数	C _{max}	AUC _{inf}
エトラシモド（結合形+非結合形 ^{a)} ）	8	0.815 [0.684, 0.971]	0.885 [0.631, 1.24]
非結合形エトラシモド ^{b)}	8	0.933 [0.566, 1.54]	1.01 [0.675, 1.52]

幾何最小二乗平均値の比 [90%CI]

a) 血漿タンパク結合形及び非結合形のエトラシモド

b) 血漿タンパク非結合形のエトラシモド

安全性について、有害事象は、腎機能正常群で 12.5%（1/8 例）、重度の腎機能障害又は末期腎不全群で 50.0%（4/8 例）に認められ、副作用は、重度の腎機能障害又は末期腎不全群で 25.0%（2/8 例）に認められた。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった⁴⁴⁾。

⁴⁸⁾ 血液透析の必要性を問わず、eGFR が 29 mL/min/1.73 m² 以下の被験者

⁴⁹⁾ 血液透析を受けている末期腎不全を有する被験者では、血液透析の直後に本薬が投与された。また、薬物動態評価用の採血（本薬の投与前 15 分以内、本薬の投与後 0.5、1、2、4、6、8、12、24、48、72、96、120、144 及び 168 時間、並びに 14±1 日後）のうち、投与 72 時間後の採血は血液透析の後に実施された。

⁵⁰⁾ 重度の腎機能障害又は末期腎不全を有する被験者と被験者背景（性、年齢、BMI 及び喫煙状況）を対応させた腎機能正常被験者

6.2.6 海外第 I 相試験（フルコナゾール、gemfibrozil 又はリファンピシンとの薬物相互作用試験）（CTD 5.3.3.4-1<参考資料>：試験番号 APD334-009 <20 年 月～20 年 月>）

外国人健康成人（目標被験者数：各薬剤群 18 例）を対象に、フルコナゾール（中程度の CYP2C9 及び 3A 阻害作用を有する薬剤）、gemfibrozil（強い CYP2C8 阻害作用を有する薬剤）及びリファンピシン（強い CYP3A 誘導作用かつ中程度の CYP2C8 及び 2C9 誘導作用を有する薬剤）がエトラシモド等の薬物動態に及ぼす影響を検討する目的で、非盲検試験が海外 1 施設で実施された。

エトラシモドの血漿中薬物動態パラメータについて、フルコナゾール、gemfibrozil 又はリファンピシン併用時の非併用時に対する幾何最小二乗平均値の比は、表 21 のとおりであった。申請者は、リファンピシンとの併用投与によりエトラシモドの C_{max} が増加したが、リファンピシンとの併用投与群において、有害事象の発現割合は併用投与期の本薬の投与前後でそれぞれ 11.1%（2/18 例）及び 5.6%（1/18 例）であり、副作用、投与中止に至った有害事象、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかったこと等から、 C_{max} の増加により安全性上の問題が生じる可能性は低いと考えると説明している。

なお、CYP2C8、2C9 及び 3A の阻害作用及び誘導作用を有する薬剤との併用投与、並びに CYP2C9 遺伝子型が PM 及びその疑いがある患者への投与については、それぞれ 6.R.3、6.R.4 及び 6.R.5 で検討する。

表 21 フルコナゾール、gemfibrozil 又はリファンピシン併用時の非併用時に対する
エトラシモドの血漿中薬物動態パラメータの幾何最小二乗平均値の比

本薬の 用法・用量	併用薬	例数	C_{max}	AUC_{inf}
1 mg 単回投与	フルコナゾール ^{a)}	18	1.12 [1.09, 1.16]	1.84 [1.71, 1.99]
	gemfibrozil ^{b)}	18	1.12 [1.06, 1.19]	1.36 [1.26, 1.46]
2 mg 単回投与	リファンピシン ^{c)}	18	1.24 [0.82, 1.88]	0.507 [0.47, 0.54]

幾何最小二乗平均値の比 [90%CI]

- a) 1 日目に本薬 1 mg を絶食時に単回経口投与した後、6 日間の休薬期間が設けられた。8 日目にフルコナゾール 400 mg を単回経口投与、9～11 日目及び 13～22 日目にフルコナゾール 200 mg を 1 日 1 回反復経口投与するとともに、12 日目にフルコナゾール 200 mg を絶食時に単回経口投与し、30 分後に本薬 1 mg を単回経口投与することとされた。
- b) 1 日目に本薬 1 mg を絶食時に単回経口投与した後、6 日間の休薬期間が設けられた。8～11 日目及び 12 日目の夜～22 日目に gemfibrozil 600 mg を朝食及び夕食の 30 分前に 1 日 2 回反復経口投与するとともに、12 日目の朝に gemfibrozil 600 mg を絶食時に単回経口投与し、30 分後に本薬 1 mg を単回経口投与することとされた。
- c) 1 日目に本薬 2 mg を絶食時に単回経口投与した後、6 日間の休薬期間が設けられた。8～14 日目及び 16～22 日目にリファンピシン 600 mg を 1 日 1 回反復経口投与するとともに、15 日目にリファンピシン 600 mg を絶食時に単回経口投与し、30 分後に本薬 2 mg を単回経口投与することとされた。

6.2.7 海外第 I 相試験（イトラコナゾールとの薬物相互作用試験）（CTD 5.3.3.4-3<参考資料>：試験番号 APD334-116 <20 年 月～ 月>）

外国人健康成人（目標被験者数 18 例）を対象に、イトラコナゾール（強い CYP3A 阻害作用を有する薬剤）がエトラシモド等の薬物動態に及ぼす影響を検討する目的で、非盲検試験が海外 1 施設で実施された。

エトラシモドの血漿中薬物動態パラメータについて、イトラコナゾール併用時の非併用時に対する幾何最小二乗平均値の比は、表 22 のとおりであった。

なお、CYP3A 阻害作用を有する薬剤との併用投与については 6.R.3 で検討する。

表 22 イトラコナゾール併用時の非併用時に対する
エトラスシモドの血漿中薬物動態パラメータの幾何最小二乗平均値の比

本薬の 用法・用量	併用薬	例数	C _{max}	AUC _{inf}
1 mg 単回投与	イトラコナゾール ^{a)}	18	1.06 [1.02, 1.11]	1.32 [1.27, 1.38]

幾何最小二乗平均値の比 [90%CI]

a) 1 日目に本薬 1 mg を絶食時に単回経口投与した後、8 日間の休薬期間が設けられた。10～13 日目及び 15～22 日目にイトラコナゾール 200 mg を絶食時に 1 日 1 回反復経口投与するとともに、14 日目にイトラコナゾール 200 mg を絶食時に単回経口投与し、1 時間後に本薬 1 mg を単回経口投与することとされた。

6.2.8 海外第 I 相試験（経口避妊薬との薬物相互作用試験）（CTD 5.3.3.4-2＜参考資料＞：試験番号 APD334-111 <20 年 月～ 月>）

外国人健康成人女性（目標被験者数 24 例）を対象に、エトラスシモドが EE 及び LVG（経口避妊薬）の薬物動態に及ぼす影響等を検討する目的で、非盲検試験が海外 1 施設で実施された。

EE 及び LVG の血漿中薬物動態パラメータについて、本薬併用時の非併用時に対する幾何最小二乗平均値の比は、表 23 のとおりであった。

申請者は、EE 及び LVG との薬物相互作用について、以下のように説明している。

本邦で承認されている多くの経口避妊薬の EE の用量（30 µg）を考慮すると、本薬併用時の EE の AUC_{tau,ss} の増加は、静脈血栓塞栓症等のリスクの増加との関連が報告されている EE の用量（50 µg 以上、Fertil Steril 2016; 106: 1289-94）を投与したときに想定される AUC_{tau,ss} よりも小さいと考える。また、本試験において、本薬併用時及び非併用時に重篤な有害事象は認められなかったことや、これまでに LVG は単独で静脈血栓塞栓症のリスクを増加させるとの報告はないことから、EE 及び LVG との薬物相互作用が臨床的に問題となる可能性は低いと考える。

表 23 本薬併用時の非併用時に対する EE 及び LVG の血漿中薬物動態パラメータの幾何最小二乗平均値の比

本薬の 用法・用量	併用薬	測定対象	例数	C _{max,ss}	AUC _{tau,ss}
2 mg 反復投与	EE/LVG 配合剤 ^{a)}	EE	21 ^{b)}	1.12 [1.01, 1.24]	1.24 [1.16, 1.32]
		LVG	21 ^{b)}	1.22 [1.15, 1.30]	1.32 [1.27, 1.37]

幾何最小二乗平均値の比 [90%CI]

a) 1～21 日目に EE 30 µg 及び LVG 150 µg を含有する経口避妊薬を 1 日 1 回反復経口投与した後、23～28 日目に本薬 2 mg を 1 日 1 回反復経口投与することとされた。その後、29～49 日目に EE 30 µg 及び LVG 150 µg を含有する経口避妊薬と本薬 2 mg を 1 日 1 回反復経口投与することとされた。なお、21 及び 49 日目は治験薬を絶食時に投与することとされた。

b) 本薬併用時の血漿中薬物動態パラメータは 17 例のデータから算出された。

6.2.9 海外第 I 相試験（QT/QTc 評価試験）（CTD 5.3.4.1-1：試験番号 APD334-008 <20 年 月～ 月>）

外国人健康成人（目標被験者数 60 例：Treatment A〈本薬群〉30 例、Treatment B1 及び B2〈モキシフロキサシン塩酸塩群〉各 15 例）を対象に、本薬の QT/QTc 間隔に対する影響、安全性等を検討する目的で、モキシフロキサシン塩酸塩を陽性対照としたプラセボ及び実薬対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、Treatment A（本薬群）では、1 日目に本薬 2 mg 及びプラセボを絶食時に単回経口投与、2～7 日目、8～12 日目及び 13～14 日目にそれぞれ本薬 2、3 及び 4 mg を絶食時に 1 日 1 回反復経口投与、15 日目にプラセボを絶食時に単回経口投与することとされた。Treatment B1（モキシフロキサシン塩酸塩群）では、1 日目にモキシフロキサシン塩酸塩 400 mg 及びプラセボを絶食時に単回経口投与、2～15 日目にプラセボを絶食時に 1 日 1 回反復経口投与することとされた。Treatment B2（モキシフロキサシン塩酸塩群）では、1 日目にモキシフロキサシン塩酸塩 400 mg 及びプラセボを絶食時に単回経口投与、2～15 日目にプラセボを絶食時に 1 日 1 回反復経口投与することとされた。

サシン塩酸塩群) では、1～14 日目にはプラセボを絶食時に 1 日 1 回反復経口投与、15 日目にモキシフロキサシン塩酸塩 400 mg を絶食時に単回経口投与することとされた。

本試験に組み入れられ、治験薬が 1 回以上投与された 60 例 (Treatment A (本薬及びプラセボ群) 30 例、Treatment B1 及び B2 (モキシフロキサシン塩酸塩及びプラセボ群) 各 15 例) 全例が安全性解析対象集団及び QT/QTc 解析対象集団とされた。

QT/QTc 間隔に対する影響について、 $\Delta\Delta\text{QTcF}$ の最大値 [90%CI] は、本薬 2 mg を 1 及び 7 日目に投与したときにそれぞれ最大 5.7 [2.3, 9.1] 及び 6.4 [3.3, 9.4] ms、本薬 3 mg を 12 日目に投与したときに最大 5.2 [2.1, 8.2] ms、本薬 4 mg を 14 日目に投与したときに最大 6.6 [3.5, 9.7] ms であり、90%CI の上限値はいずれも 10 ms を下回った。なお、モキシフロキサシン塩酸塩を投与したときの $\Delta\Delta\text{QTcF}$ の最大値 [90%CI] は 17 [13, 20] ms であり、90%CI の下限値が 5 ms を上回ったことから、試験は分析感度を有すると判断された。

安全性について、有害事象は、Treatment A (本薬群) で 93% (28/30 例)、Treatment B (モキシフロキサシン塩酸塩群) で 67% (20/30 例) に認められ、副作用は、Treatment A で 23% (7/30 例)、Treatment B で 3% (1/30 例) に認められた。投与中止に至った有害事象は、Treatment B で 3% (1/30 例: 心電図 PR 延長) に認められ、副作用とされたが、転帰は回復であった。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

なお、クラス Ia 又は III の抗不整脈薬を含む QT/QTc 間隔延長作用を有する薬剤、及び心拍数を低下させる可能性のある薬剤 (β 遮断薬、カルシウムチャネル拮抗剤等) との併用投与については、6.R.6 で検討する。

6.2.10 母集団薬物動態解析 (CTD 5.3.3.5-2)

健康成人又は UC 患者を対象とした臨床試験⁵¹⁾から得られたエトラシモドの薬物動態データ (計 1,115 例、16,428 測定時点) を用いて母集団薬物動態解析が実施された (使用ソフトウェア: NONMEM Version 7.5)。

エトラシモドの薬物動態は、0 次及び 1 次吸収過程を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。共変量の検討⁵²⁾の結果、エトラシモドの①CL/F、② V_2/F 、 Q/F 及び V_3/F 、並びに③ k_a 、 D_1 及び F_1 に対する共変量として、それぞれ①体重、年齢、性、疾患状態 (健康被験者又は UC 患者)、人種 (黒人及びアフリカ系アメリカ人又はそれ以外)、民族 (中国人、日本人又はそれ以外)、ベースライン時の総ビリルビン、ベースライン時の eGFR 及びベースライン時の喫煙状況、②体重、並びに③剤形 (錠剤、液剤又はカプセル剤) が選択された。

⁵¹⁾ 健康成人を対象とした海外第 I 相試験 (APD334-001 試験、APD334-002 試験、APD334-007 試験、APD334-008 試験、APD334-009 試験、APD334-107 試験、APD334-109 試験、APD334-110 試験、APD334-111 試験、APD334-114 試験、APD334-115 試験、APD334-116 試験及び ES101001 試験)、肝機能正常被験者及び肝機能障害を有する被験者を対象とした海外第 I 相試験 (APD334-108 試験)、腎機能正常被験者、及び重度の腎機能障害又は末期腎不全を有する被験者を対象とした海外第 I 相試験 (APD334-112 試験)、UC 患者を対象とした海外第 II 相試験 (APD334-003 試験及び APD334-005 試験)、UC 患者を対象とした国内第 II 相試験 (APD334-203 試験)、UC 患者を対象とした海外第 III 相試験 (APD334-301 試験) 及び UC 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (APD334-302 試験) から得られたデータが用いられた。

⁵²⁾ CL/F に対する共変量として、体重、年齢、性、疾患状態 (健康被験者又は UC 患者)、人種 (黒人及びアフリカ系アメリカ人又はそれ以外)、民族 (中国人、日本人又はそれ以外)、ベースライン時の総ビリルビン、ベースライン時の eGFR 及びベースライン時の喫煙状況、 V_2/F 、 Q/F 及び V_3/F に対する共変量として体重、 k_a 、 D_1 及び F_1 に対する共変量として剤形 (錠剤、液剤又はカプセル剤) が検討された。

最終モデルから推定された UC 患者に本薬 2 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態におけるエトラスモドの $C_{max,ss}$ 、 $AUC_{tau,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ はそれぞれ、101 ng/mL、1,980 ng・h/mL 及び 63.7 ng/mL であった。

申請者は、各共変量がエトラスモドの曝露量に及ぼす影響について、以下のように説明している。

各共変量がエトラスモドの $C_{max,ss}$ 、 $AUC_{tau,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ の推定値に及ぼす影響を検討した結果、体重以外の各共変量及び低体重 (50 kg) の影響は、基準集団⁵³⁾ の 80～125% の範囲内であった。一方、高体重 (110 kg) の影響は、基準集団⁵³⁾ の 80～125% の範囲外となり、エトラスモドの $C_{max,ss}$ 、 $AUC_{tau,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ は、基準集団のそれぞれ 73.9、75.6 及び 77.8% になることが推定された。しかし、曝露－反応解析⁵⁴⁾ で用いたモデルにより本薬を申請用法・用量で投与したときの臨床的寛解率 (中央値 [95% 予測区間]) を予測したところ、高体重 (110 kg 超) の被験者における臨床的寛解率は 12 週時点で 22.0 [9.83, 38.2] %、52 週時点で 17.4 [2.90, 42.6] % であり、第 III 相試験の被験者⁵⁵⁾ (12 週時点: 25.2 [12.7, 49.2] %、52 週時点: 28.7 [7.61, 56.3] %) と比較して、本薬の有効性が明らかに劣る傾向は認められなかった。以上より、各共変量がエトラスモドの曝露量に臨床的に問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考える。

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料より、本薬の薬物動態は概ね適切に評価されていると考える。提出された資料及び 6.R.1～6.R.6 の検討結果を踏まえると、肝機能障害を有する患者、並びに CYP2C9 の PM 及びその疑いがある患者への投与、CYP2C8、2C9 及び 3A の阻害作用及び誘導作用を有する薬剤、並びにクラス Ia 又は III の抗不整脈薬を含む QT/QTc 間隔延長作用を有する薬剤、及び心拍数を低下させる薬剤 (β 遮断薬、カルシウムチャネル拮抗剤等) との併用投与について注意喚起することが適切と考える。

6.R.1 エトラスモドの薬物動態の国内外差

申請者は、エトラスモドの薬物動態の国内外差について、以下のように説明している。

海外第 I 相反復投与試験 (APD334-109 試験) の結果、本薬 1 及び 2 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときのエトラスモドの C_{max} 及び AUC_{tau} は、白人の健康成人と比較して日本人の健康成人で高値を示した (6.2.2 参照)。一方で、本試験に組み入れられた日本人と白人の平均体重に差があったこと (それぞれ 66.0 及び 79.8 kg) を踏まえ、エトラスモドの C_{max} 及び AUC_{tau} を用量及び体重で補正した結果、表 24 のとおりであり、日本人と白人の差は小さくなった。したがって、本試験で認められた日本人と白人のエトラスモドの C_{max} 及び AUC_{tau} の差は、日本人と白人の体重の差に主に起因すると考える。

また、UC 患者を対象とした臨床試験の結果、本薬 2 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの 12 及び 52 週時点のエトラスモドの C_{trough} は表 25 のとおりであり、日本人と外国人で明確な差異は認められなかった。

⁵³⁾ 35 歳、70 kg、男性、UC 患者、錠剤の投与、非喫煙、人種及び民族 (日本人、中国人、黒人及びアフリカ系アメリカ人以外)、ベースライン時のビリルビン値が 0.35 mg/dL 及びベースライン時の eGFR 値が 100 mL/min/1.73 m² の集団と定義された。

⁵⁴⁾ UC 患者を対象とした臨床試験 (導入期では海外第 II 相試験 (APD334-003 試験)、国内第 II 相試験 (APD334-203 試験)、海外第 III 相試験 (APD334-301 試験) 及び国際共同第 III 相試験 (APD334-302 試験)、維持期では海外第 III 相試験 (APD334-301 試験) 及び国内第 III 相試験 (APD334-308 試験)) から得られた曝露量及び有効性の評価項目のデータを用いて、ロジスティック回帰モデルにより、導入期及び維持期の曝露－反応関係が検討された。共変量の検討の結果、①切片、②傾きに対する共変量として、それぞれ①体重、年齢、性、民族 (日本人又はそれ以外)、コルチコステロイド併用の有無及びベースライン時の MMS (4～6 又は 7～9)、②性、生物学的製剤又は JAK 阻害薬による前治療の有無、コルチコステロイド併用の有無、ベースライン時の MMS 及び喫煙状況が選択された。

⁵⁵⁾ 第 III 相試験に組み入れられた UC 患者と被験者背景 (性、年齢、体重、BMI、ビリルビン値、eGFR 及びベースライン時の MMS) を対応させた被験者

以上より、エトラシモドの薬物動態に明確な国内外差はないと考える。

表 24 日本人及び白人健康成人に本薬を反復経口投与したときの用量及び体重で補正したエトラシモドの血漿中薬物動態パラメータ及び日本人健康成人の白人健康成人に対する幾何最小二乗平均値の比

測定時点 (日目)	薬物動態パラメータ	例数	1 mg			2 mg		
			日本人	白人	幾何最小二乗平均値 の比 [90%CI]	日本人	白人	幾何最小二乗平均値 の比 [90%CI]
1	C_{max} (ng·kg/mL·mg)	10	1,460	1,311	1.11 [0.97, 1.28]	1,421	1,203	1.18 [1.03, 1.35]
	AUC_{tau} (ng·h·kg/mL·mg)	10	23,858	22,235	1.07 [0.93, 1.24]	21,596	19,596	1.10 [0.96, 1.27]
7	C_{max} (ng·kg/mL·mg)	10	3,076	2,725	1.13 [0.95, 1.34]	2,843	2,982	0.95 [0.80, 1.14]
	AUC_{tau} (ng·h·kg/mL·mg)	10	51,751	46,149	1.12 [0.95, 1.33]	49,231	48,964	1.01 [0.85, 1.19]

幾何最小二乗平均値

表 25 日本人及び外国人の UC 患者におけるエトラシモドの C_{trough} (ng/mL)

人種	12 週時点		52 週時点	
	例数	C_{trough}	例数	C_{trough}
日本人	46	70.4±19.5 ^{a)}	18	74.7±15.9 ^{b)}
外国人	438	67.9±30.7 ^{c)}	137	70.4±34.6 ^{d)}

平均値±標準偏差

- a) 国内第 II 相試験 (APD334-203 試験) 及び国際共同第 III 相試験 (APD334-302 試験) の統合解析の結果
 b) 国内第 III 相継続投与試験 (APD334-308 試験) の結果
 c) 海外第 II 相試験 (APD334-003 試験)、海外第 III 相試験 (APD334-301 試験) 及び国際共同第 III 相試験 (APD334-302 試験) の統合解析の結果
 d) 海外第 III 相試験 (APD334-301 試験) の結果

機構は、以下のように考える。

エトラシモドの C_{max} 及び AUC_{tau} は体重の影響を受けるとした申請者の説明は妥当と考えるものの、用量及び体重で補正した場合でも、エトラシモドの C_{max} 及び AUC_{tau} は、白人の健康成人と比較して日本人の健康成人で高い傾向が認められたことから、日本人と白人のエトラシモドの C_{max} 及び AUC_{tau} の差に、体重以外の影響が存在する可能性があると考ええる。しかし、日本人の UC 患者と外国人の UC 患者でエトラシモドの C_{trough} に明確な差異は認められていないことに加えて、国際共同第 III 相試験 (APD334-302 試験) 及び海外第 III 相試験 (APD334-301 試験) の結果、全体集団と比較して日本人集団の有効性及び安全性に明らかに異なる傾向は認められていないこと (7.R.2 及び 7.R.3 参照) を踏まえると、日本人と外国人のエトラシモドの薬物動態の差異が臨床的に問題となる影響を及ぼす可能性は低いと判断した。

6.R.2 肝機能障害を有する患者への投与について

申請者は、肝機能障害を有する患者への投与について、以下のように説明している。

海外第 I 相試験 (APD334-108 試験) の結果、本薬の臨床用量 (2 mg) を単回経口投与したときに、肝機能正常被験者と比較して軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する被験者では、エトラシモドの AUC_{inf} はそれぞれ 13、29 及び 57%増加した (6.2.4 参照)。

しかしながら、重度の肝機能障害を有する被験者に本薬 2 mg を単回投与したときのエトラシモドの AUC_{inf} (中央値 [範囲]: 2,950 [1,670, 3,420] ng·h/mL) は、健康成人を対象とした海外第 I 相試験 (APD334-

008 試験、6.2.9 参照)において忍容性及び安全性が確認された用法・用量⁵⁶⁾で本薬を投与したときのエトランシモドの AUC_{24h} (中央値 [範囲] : 2,559 [1,702, 4,890] ng·h/mL) の範囲を超えなかった。また、海外第 I 相試験 (APD334-108 試験) の結果、肝機能正常被験者と比較して肝機能障害を有する被験者で血漿タンパク非結合形のエトランシモドの AUC_{inf} が増加する傾向は認められず、有害事象も認められなかった (6.2.4 参照)。

以上より、海外第 III 相試験 (APD334-301 試験) 及び国際共同第 III 相試験 (APD334-302 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⁵⁷⁾ものの、肝機能障害を有する患者への本薬の投与について、安全性上の問題が生じる可能性は低いと考えることから、添付文書で注意喚起する必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。

肝機能障害により本薬の曝露量が増加するが、海外第 III 相試験 (APD334-301 試験) 及び国際共同第 III 相試験 (APD334-302 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薬を申請用法・用量で投与したときの安全性は不明であり、本薬には肝機能障害のリスクがあること (7.R.3.4.3 参照) を踏まえると、肝機能障害を有する患者に本薬を申請用法・用量で投与したときに、肝機能障害がさらに悪化する可能性は否定できない。その中で、健康成人を対象とした海外第 I 相試験 (APD334-008 試験) や肝機能障害を有する被験者に本薬を単回投与した海外第 I 相試験 (APD334-108 試験) の結果に基づき、肝機能障害を有する患者に本薬を申請用法・用量で投与したときの安全性を説明することには限界があり、現時点では不明であることから、肝機能障害を有する患者に本薬を投与する場合には患者の状態を慎重に観察するよう添付文書等で注意喚起することが適切である。

6.R.3 CYP2C8、2C9 及び 3A 阻害作用を有する薬剤との併用投与について

申請者は、CYP2C8、2C9 及び 3A 阻害作用を有する薬剤との併用投与について、以下のように説明している。

フルコナゾール (中程度の CYP2C9 及び 3A 阻害作用を有する薬剤) との本薬 1 mg との薬物相互作用試験の結果、エトランシモドの AUC_{inf} は 84% 増加した (6.2.6 参照)。フルコナゾールと本薬の臨床用量 (2 mg) を併用投与したときに想定されるエトランシモドの AUC_{inf} (中央値 [範囲] : 1,420 [816, 2,570] ng·h/mL⁵⁸⁾ の 2 倍程度) は、海外第 I 相試験 (APD334-008 試験、6.2.9 参照) において忍容性及び安全性が確認された用法・用量⁵⁶⁾で本薬を投与したときのエトランシモドの AUC_{24h} (中央値 [範囲] : 2,559 [1,702, 4,890] ng·h/mL) と範囲は概ね重なるものの、僅かに個別値の最大値を超えると推定された。加えて、gemfibrozil (強い CYP2C8 阻害作用を有する薬剤) 又はイトラコナゾール (強い CYP3A 阻害作用を有する薬剤) との薬物相互作用試験の結果 (エトランシモドの AUC_{inf} はそれぞれ 36 及び 32% 増加、6.2.6 及び 6.2.7 参照) を考慮すると、CYP2C8 及び 2C9、又は CYP2C8 及び 3A の両方に対して中程度以上の阻害作用を有する薬剤 (単剤又は複数の薬剤の組合せ) と併用投与したときに想定されるエトランシモドの AUC_{inf} の増加の程度は、フルコナゾールとの薬物相互作用試験と同程度と考える。以上より、CYP2C8、2C9 及び 3A のうち、少なくとも 2 種類の代謝酵素に対して中程度以上の阻害作用を有する薬剤 (単剤又は複数の薬剤の組合せ) を併用注意とすることが適切と考える。

⁵⁶⁾ 1～7 日目に本薬 2 mg、8～12 日目に本薬 3 mg 及び 13～14 日目に本薬 4 mg を 1 日 1 回経口投与した。

⁵⁷⁾ 組み入れられた患者は、ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍以下、並びに AST 及び ALT が基準値上限の 2 倍以下であった。

⁵⁸⁾ 本薬 1 mg とフルコナゾールを併用したときのエトランシモドの AUC_{inf} の中央値 [範囲]

一方、CYP2C8、2C9 及び 3A のうち、1 種類の代謝酵素に対して中程度以上の阻害作用を有する薬剤との併用投与について、本薬の代謝における寄与率が最も大きい CYP2C8 (6.1.1.5 参照) の強い阻害剤である gemfibrozil と本薬の臨床用量 (2 mg) を併用投与したときに想定されるエトラシモドの AUC_{inf} (中央値 [範囲] : 1,090 [570, 2,170] ng·h/mL⁵⁹⁾ の 2 倍程度) は、上記の海外第 I 相試験 (APD334-008 試験) の AUC_{24h} の範囲を超えないと推定された。また、2 種類の代謝酵素 (寄与率は 22.0~38.3%) は機能していることから、1 種類の代謝酵素が中程度以上に阻害されることの影響は限定的と考える。したがって、1 種類の代謝酵素に対して阻害作用を有する薬剤との併用投与について添付文書で注意喚起する必要はないと考える。

また、弱い CYP2C8、2C9 及び 3A 阻害作用を有する薬剤 (単剤又は複数の薬剤の組合せ) との併用投与について、いずれの阻害剤との併用投与においても本薬の一定の代謝機能は維持されており、エトラシモドの曝露量が顕著に増加する可能性は低いと考えることから、添付文書で注意喚起する必要はないと考える。

機構は、上記のフルコナゾール、gemfibrozil 又はイトラコナゾールとの薬物相互作用試験の結果に加え、忍容性及び安全性が確認されたエトラシモドの曝露量の範囲等を踏まえると、CYP2C8、2C9 及び 3A に対して中程度以上の阻害作用を有する薬剤との併用投与に係る申請者の説明は妥当と考える。一方で、弱い CYP2C8、2C9 及び 3A 阻害作用を有する薬剤 (単剤又は複数の薬剤の組合せ) との併用投与については、1 種類の代謝酵素に対して阻害作用を有する薬剤の注意喚起を不要とする申請者の説明は妥当であるものの、少なくとも 2 種類の代謝酵素に対して阻害作用を有する薬剤の場合、本薬に対する代謝機能がどの程度維持されているのか不明であり、エトラシモドの曝露量が増加し、安全性に影響を及ぼすことが懸念される。以上より、CYP2C8、2C9 及び 3A のうち、少なくとも 2 種類の代謝酵素に対して阻害作用を有する薬剤 (単剤又は複数の薬剤の組合せ) は、阻害作用の強さによらず併用注意とすることが適切と考える。

6.R.4 CYP2C8、2C9 及び 3A 誘導作用を有する薬剤との併用投与について

申請者は、CYP2C8、2C9 及び 3A 誘導作用を有する薬剤との併用投与について、以下のように説明している。

リファンピシン (強い CYP3A 誘導作用かつ中程度の CYP2C8 及び 2C9 誘導作用を有する薬剤) との薬物相互作用試験の結果、エトラシモドの AUC_{inf} は 49% 減少した (6.2.6 参照)。曝露-反応解析を用いて導入期の曝露-反応関係を検討したところ、本薬を 1 mg から臨床用量 (2 mg) までの用量範囲で 1 日 1 回反復経口投与したときに、曝露量の増加に伴い評価項目の達成割合が高くなる傾向が認められ、本薬 1 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの有効性はプラセボを概ね上回ったことを踏まえると、リファンピシンと本薬の臨床用量 (2 mg) を併用投与した場合でも一定の有効性は期待できると考える。エトラシモドの曝露量が減少することにより、有効性が減弱する可能性はあるものの、本薬の代謝における CYP2C8、2C9 及び 3A の寄与率 (それぞれ 38.3、37.4 及び 22.0%、6.1.1.5 参照) を踏まえると、CYP2C8、2C9 及び 3A のうち、少なくとも 2 種類の代謝酵素に対して中程度以上の誘導作用を有する薬剤 (単剤又は複数の薬剤の組合せ) を併用注意とすることが適切と考える。

⁵⁹⁾ 本薬 1 mg と gemfibrozil を併用したときのエトラシモドの AUC_{inf} の中央値 [範囲]

一方、CYP2C8、2C9 及び 3A のうち、1 種類の代謝酵素に対して中程度以上の誘導作用を有する薬剤、並びに弱い CYP2C8、2C9 及び 3A 誘導作用を有する薬剤（単剤又は複数の薬剤の組合せ）との併用投与について、CYP2C8、2C9 及び 3A のうち、1 種類の代謝酵素に対して中程度以上の誘導作用を有する薬剤と併用投与した場合の AUC は 18～47%程度減少することが予想された。母集団薬物動態解析より、本薬 2 mg を 1 日 1 回反復投与したときの定常状態におけるエトランシモドの $AUC_{\tau,ss}$ (中央値 [90%CI]) は 1,980 [1,140, 3,500] ng・h/mL と推定され、AUC が 18～47%程度減少し 1,049～1,624 ng・h/mL となった場合でも、非併用時の推定 $AUC_{\tau,ss}$ 値の 90%CI と概ね重なる。また、曝露－反応解析の結果、本薬 1 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときでも一定の有効性は期待できることに加えて、本薬 1 mg を 1 日 1 回反復経口投与したとき以上に有効性が減弱する可能性は低いと考える。したがって、これらの AUC の減少の程度が臨床的に意味のある有効性の減弱を生じる可能性は低く、弱い CYP2C8、2C9 及び 3A 誘導作用を有する薬剤についても、エトランシモドの曝露量が顕著に減少する可能性は低いと考える。以上より、CYP2C8、2C9 及び 3A のうち、1 種類の代謝酵素に対して中程度以上の誘導作用を有する薬剤、並びに弱い CYP2C8、2C9 及び 3A 誘導作用を有する薬剤（単剤又は複数の薬剤の組合せ）との併用投与について、添付文書で注意喚起する必要はないと考える。

機構は、上記のリファンピシンとの薬物相互作用試験の結果と、一定の有効性が期待できる本薬の用量範囲を踏まえると、CYP2C8、2C9 及び 3A 誘導作用を有する薬剤との併用投与に係る申請者の説明は妥当であり、CYP2C8、2C9 及び 3A のうち、少なくとも 2 種類の代謝酵素に対して中程度以上の誘導作用を有する薬剤（単剤又は複数の薬剤の組合せ）を併用注意とすることが適切と考える。

6.R.5 CYP2C9 PM 及びその疑いがある患者への投与について

申請者は、CYP2C9 PM 及びその疑いがある患者への投与について、以下のように説明している。

日本人における CYP2C9 遺伝子型の割合は、CYP2C9*1/*1、CYP2C9*1/*3、CYP2C9*2/*3 及び CYP2C9*3/*3 でそれぞれ 95～96%、4.1～4.7%、0%及び 0～0.1%であり、CYP2C9*2/*3 及び CYP2C9*3/*3 では、CYP2C9 の酵素活性が低下する PM となる (Pharmacogenetics 2002; 12: 251-63 及び Thromb Res 2014; 134: 537-44)。

CYP2C9 PM の患者では、エトランシモドの曝露量が増加する可能性がある。CYP2C8 及び 3A 両方の阻害作用を有する薬剤を併用投与しない場合について、CYP2C9 PM の患者では、本薬の代謝における寄与率が最も大きい CYP2C8 (6.1.1.5 参照) に対して強い阻害作用を有する gemfibrozil と併用投与したときに想定されるエトランシモドの AUC_{inf} の増加の程度 (6.R.3 参照)、並びに、CYP2C8 及び 3A の代謝経路 (寄与率はそれぞれ 38.3 及び 22.0%) は機能していることを踏まえると、添付文書で注意喚起する必要はないと考える。本薬と CYP 阻害作用を有する薬剤を併用投与する場合について、CYP2C9 PM 及びその疑いがある患者では、CYP2C8 及び 3A のうち、少なくとも 1 種類の代謝酵素に対して中程度以上の阻害作用を有する薬剤（単剤又は複数の薬剤の組合せ）を併用注意とすることが適切と考える。一方、弱い CYP2C8 及び 3A 阻害作用を有する薬剤との併用投与について、CYP2C8 及び 3A 両方の阻害作用を有する薬剤と併用する場合でも 2 種類の代謝機能は一定程度維持されており、エトランシモドの曝露量がフルコナゾールと併用投与したときの曝露量 (6.2.6 参照) を大きく上回る可能性は少ないと考えられることから、添付文書で注意喚起する必要はないと考える。

本薬と CYP 誘導作用を有する薬剤との併用について、CYP2C9 PM の患者では、エトランシモドの曝露量が増加する可能性があるものの、CYP2C9 PM ではない患者に、CYP2C8、2C9 及び 3A のうち、少な

くとも 2 種類の代謝酵素に対して中程度以上の誘導作用を有する薬剤（単剤又は複数の薬剤の組合せ）を併用投与したときと同程度にエトラシモドの有効性が減弱する可能性が否定できないことから、CYP2C8、2C9 及び 3A のうち、少なくとも 2 種類の代謝酵素に対して中程度以上の誘導作用を有する薬剤（単剤又は複数の薬剤の組合せ）を併用注意とすることが適切と考える。一方、CYP2C8、2C9 及び 3A のうち、1 種類の代謝酵素に対して中程度以上の誘導作用を有する薬剤、並びに、弱い CYP2C8、2C9 及び 3A 誘導作用を有する薬剤（単剤又は複数の薬剤の組合せ）との併用投与について、いずれの誘導作用を有する薬剤と併用した場合でも、CYP2C9 PM 及びその疑いがある患者は野生型の患者と比較して CYP2C9 の誘導作用は小さくなり、エトラシモドの曝露量がリファンピシンと併用投与したときの曝露量（6.2.6 参照）と同程度に減少する可能性は低いと考える。以上より、CYP2C9 PM 及びその疑いがある患者において、CYP2C8、2C9 及び 3A のうち、1 種類の代謝酵素に対して中程度以上の誘導作用を有する薬剤、並びに、弱い CYP2C8、2C9 及び 3A 誘導作用を有する薬剤との併用投与を添付文書で注意喚起する必要はないと考える。

機構は、CYP2C9 PM の患者では、弱い CYP2C8 及び 3A 阻害作用を有する薬剤との併用投与について、本薬の代謝機能がどの程度維持されているのか不明であり、CYP2C8 及び 3A のうち、少なくとも 1 種類の代謝酵素に対して中程度以上の阻害作用を有する薬剤（単剤又は複数の薬剤の組合せ）との併用投与と同程度にエトラシモドの曝露量が増加する可能性があることから、弱い CYP2C8 及び 3A 阻害作用を有する薬剤を併用注意とすることが適切と考える。CYP2C9 PM の患者でエトラシモドの曝露量が増加する可能性があることを踏まえると、申請者が提案した CYP2C9 PM 及びその疑いがある患者へのその他の併用投与に係る対応は妥当と考える。以上より、CYP2C9 PM 及びその疑いがある患者において、CYP2C8 及び 3A のうち、少なくとも 1 種類の代謝酵素に対して阻害作用を有する薬剤（単剤又は複数の薬剤の組合せ）は阻害作用の強さによらず併用注意とすることが適切と考える。

6.R.6 クラス Ia 又は III の抗不整脈薬を含む QT/QTc 間隔延長作用を有する薬剤、及び心拍数を低下させる可能性のある薬剤（β 遮断薬、カルシウムチャネル拮抗剤等）との併用投与について

申請者は、クラス Ia 又は III の抗不整脈薬を含む QT/QTc 間隔延長作用を有する薬剤、及び心拍数を低下させる可能性のある薬剤（β 遮断薬、カルシウムチャネル拮抗剤等）との併用投与について、以下のように説明している。

クラス Ia 又は III の抗不整脈薬を含む QT/QTc 間隔延長作用を有する薬剤、及び心拍数を低下させる可能性のある薬剤（β 遮断薬、カルシウムチャネル拮抗剤等）との薬物相互作用試験は実施していない。しかし、本薬には症候性徐脈（伝導障害を含む）のリスクがあることから（7.R.3.4.1 参照）、これらの薬剤と併用投与したときに心拍数の減少に付加的な作用が生じ、房室伝導遅延を引き起こす可能性がある。以上より、これらの薬剤を併用注意とすることが適切と考える。ただし、β 遮断薬については、UC 患者を対象とした臨床試験⁶⁰⁾の統合解析の結果、本薬 2 mg を初回投与したときの心拍数の減少作用（平均値±標準偏差）は β 遮断薬が安定的に投与されている患者（28 例、 -6.5 ± 7.15 bpm）と β 遮断薬が投与されていない患者（545 例、 -7.2 ± 9.27 bpm）で同程度であったこと、また、本薬 2 mg を継続投与したとき、β 遮断薬が安定的に投与されている患者と β 遮断薬が投与されていない患者の心拍数に明

⁶⁰⁾ 海外第 II 相試験（APD334-003 試験）、海外第 III 相試験（APD334-301 試験）及び国際共同第 III 相試験（APD334-302 試験）に組み入れられた患者が解析対象とされた。

らかな違いは認められなかったことから、 β 遮断薬を投与中の患者には本薬の投与を開始してもよいと考える。

機構は以下のように考える。

本薬には症候性徐脈（伝導障害を含む）のリスクがあることから、クラス Ia 又は III の抗不整脈薬を含む QT/QTc 間隔延長作用を有する薬剤、及び心拍数を低下させる薬剤（ β 遮断薬、カルシウムチャネル拮抗剤等）を併用注意とする旨の申請者の説明は妥当である。なお、 β 遮断薬を投与中の患者への本薬の投与については、本薬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、本薬の症候性徐脈（伝導障害を含む）のリスクに加え、本薬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薬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、 β 遮断薬を投与中の患者についても、本薬との併用投与を注意喚起することが適切と考える。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、7 試験の成績が提出された（表 26）。

表 26 有効性及び安全性に関する評価資料の概略

実施地域	相	試験名	対象患者	試験デザイン	群、例数	期間	有効性の主要評価項目
海外	II	APD334-003	中等症から重症の UC 患者	無作為化二重盲検 プラセボ対照 並行群間	プラセボ群：54 例 本薬 ^{a)} 1 mg 群：52 例 本薬 ^{a)} 2 mg 群：50 例	12 週	12 週時の MMS（表 27）のベースラインからの変化量
国内	II	APD334-203	中等症から重症の UC 患者	無作為化二重盲検 プラセボ対照 並行群間	プラセボ群：18 例 本薬 1 mg 群：17 例 本薬 2 mg 群：19 例	12 週	12 週時の臨床的寛解の達成割合
海外	II	APD334-005	APD334-003 試験を完了した被験者	非盲検	プラセボ群：6 例 ^{b)} 本薬 2 mg 群：112 例	34 週 又は 40 週	最終評価時の臨床的改善の達成割合
海外	III	APD334-301	中等症から重症の UC 患者	無作為化二重盲検 プラセボ対照 並行群間	プラセボ群：144 例 本薬 2 mg 群：289 例	52 週	12 週時及び 52 週時の臨床的寛解の達成割合
国際共同	III	APD334-302	中等症から重症の UC 患者	無作為化二重盲検 プラセボ対照 並行群間	プラセボ群：116 例（日本人 16 例） 本薬 2 mg 群：238 例（日本人 32 例）	12 週	12 週時の臨床的寛解の達成割合
国内	III	APD334-308	APD334-302 試験を完了した日本人被験者	二重盲検 プラセボ対照 並行群間	プラセボ群：14 例 本薬 2 mg 群：28 例	40 週	40 週時の臨床的寛解の達成割合
国際共同	III	APD334-303	APD334-203 試験、 APD334-210 試験、 APD334-301 試験、 APD334-302 試験及び APD334-308 試験を完了した被験者	非盲検 非対照	本薬 2 mg 群：636 例	最長 260 週	-

a) 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。

b) 第 2 版までの治験実施計画書では APD334-003 試験で 12 週時の臨床的改善を達成した被験者はプラセボ群又は本薬 2 mg 群に無作為に割り付ける計画であったが、第 3 版以降の治験実施計画書では全例を本薬 2 mg 群に割り付ける計画とされた。

提出された臨床試験で有効性評価に用いられた Modified Mayo スコア（MMS）は表 27、有効性評価項目の効果判定基準は表 28 のとおりであった。

表 27 Modified Mayo スコア

以下のサブスコアの合計	
排便回数 (SFS)	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 (RBS)	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、排便回数の半分以上 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)

表 28 有効性評価項目の定義

項目	定義
臨床的寛解 (MMS)	SFS が 0 点 (又はベースラインから 1 点以上低下し 1 点)、RBS が 0 点及び ES 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 RBS が 1 点以上低下又は RBS が 1 点以下
内視鏡的改善	ES が 1 点以下 (脆弱性は除く)
症候的寛解	SFS が 0 点 (又はベースラインから 1 点以上低下し 1 点) 及び RBS が 0 点
粘膜治癒	ES が 1 点以下 (脆弱性は除く) で、Geboes index スコアが 2.0 点未満 ^{a)}

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。

7.1 第 II 相試験

7.1.1 海外第 II 相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : 試験番号 APD334-003 <2015 年 10 月~2018 年 2 月>)

中等症から重症の UC 患者 (表 29) (目標症例数 117 例⁶¹⁾) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が海外 17 カ国 86 施設で実施された。

表 29 主な選択基準

<主な選択基準> ・ 治験薬初回投与の 6 カ月以上前に UC と確定診断された 18 歳以上 80 歳以下の男女 ・ 活動期 (MMS が 4 点~9 点で、内視鏡スコアが 2 点以上及び直腸出血サブスコアが 1 点以上の場合) であること ・ 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 TNFα 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 ・ スクリーニング時の脈拍が 55bpm 以上、収縮期血圧が 90 mmHg 以上、拡張期血圧が 55 mmHg 以上 ・ 肝機能検査 (ALT/AST、ビリルビン、ALP) が基準値上限の 2 倍未満 ・ 12 誘導心電図に異常がない ・ 活動性肺疾患がない ・ 黄斑浮腫がない

用法・用量は、プラセボ、本薬 1 mg 又は本薬 2 mg を 1 日 1 回朝食前⁶²⁾ に 12 週間経口投与することとされた。

無作為に割り付けられた 156 例 (プラセボ群 54 例、本薬 1 mg 群 52 例、本薬 2 mg 群 50 例) 全例に治験薬が投与され、ITT 集団及び安全性解析対象集団とされ、ITT 集団が主たる有効性解析対象集団と

⁶¹⁾ 主要評価項目である 12 週時の MMS のベースラインからの変化量について、プラセボ群と本薬群の群間差を 1.15、プールされた標準偏差を 2.03、欠測はしないと仮定した上で、有意水準片側 5%のもとで各群 39 例であれば約 80%の検出力が確保されると算出された。以上より、全体目標症例数は少なくとも 117 例 (各群 39 例) とされた。

⁶²⁾ 前夜から 8 時間絶食後の空腹時に、約 240 ml の水とともに治験薬を内服するとされた。

された。治験中止例は、15 例（プラセボ群 6 例、本薬 1 mg 群 5 例、本薬 2 mg 群 4 例）であった。中止理由は、「有害事象」7 例（本薬 1 mg 群 4 例、本薬 2 mg 群 3 例）、「同意撤回」6 例（プラセボ群 5 例、本薬 2 mg 群 1 例）、「治験担当医師の判断」1 例（本薬 1 mg 群 1 例）及び「治験依頼者による試験の中止」1 例（プラセボ群 1 例）であった。

有効性について、主要評価項目は「12 週時の MMS のベースラインからの変化量」であった。本薬 2 mg 群とプラセボ群を比較して統計学的に有意な差が認められた場合に試験成功とする計画とされ、表 30 のとおり本薬 2 mg 群とプラセボ群との比較で統計学的に有意な差が認められた。

表 30 主要評価項目の結果 (ITT 集団)

	プラセボ群 (54 例)	本薬 1 mg 群 (52 例)	本薬 2 mg 群 (50 例)
ベースラインの MMS	6.5±1.51 (53)	6.5±1.23 (52)	6.6±1.17 (50)
12 週時の MMS	5.0±2.15 (49)	4.4±2.42 (49)	3.8±2.33 (44)
12 週時の MMS のベースラインからの変化量	-1.6±1.80 (48)	-2.14±1.99 (49)	-2.6±2.47 (44)
変化量の群間差 (本薬各群－プラセボ群) ^{a)}	—	-0.43 [-1.11, 0.24]	-0.99 [-1.68, -0.30]
p 値 ^{a) b)}	—	—	0.0091

平均値±標準偏差 (例数)、群間差は最小二乗平均値の差 [90%信頼区間]

a) 多重代入法によりベースライン値及び 12 週時点の欠測値を補完した上で、投与群、ベースライン時点の経口ステロイド使用の有無、抗 TNF α 製剤の使用歴の有無及びベースラインの MMS を説明変数とした ANCOVA により算出された。

b) 有意水準片側 5%

安全性について、有害事象の発現割合は、プラセボ群 50.0% (27/54 例)、本薬 1 mg 群 59.6% (31/52 例)、本薬 2 mg 群 56.0% (28/50 例) であり、副作用の発現割合は、プラセボ群 5.6% (3/54 例)、本薬 1 mg 群 7.7% (4/52 例)、本薬 2 mg 群 10.0% (5/50 例) であった。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は、表 31 のとおりであった。いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用はなかった。

表 31 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	プラセボ群 (54 例)	本薬 1 mg 群 (52 例)	本薬 2 mg 群 (50 例)
全有害事象	50.0 (27)	59.6 (31)	56.0 (28)
貧血	3.7 (2)	3.8 (2)	6.0 (3)
頭痛	1.9 (1)	0	6.0 (3)
潰瘍性大腸炎	7.4 (4)	9.6 (5)	4.0 (2)
上気道感染	3.7 (2)	7.7 (4)	4.0 (2)
尿路感染	0	3.8 (2)	4.0 (2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1.9 (1)	4.0 (2)
γ-GTP 増加	0	1.9 (1)	4.0 (2)
副鼻腔炎	0	1.9 (1)	4.0 (2)
発熱	1.9 (1)	0	4.0 (2)
高リパーゼ血症	0	0	4.0 (2)
上咽頭炎	7.4 (4)	3.8 (2)	2.0 (1)
悪心	3.7 (2)	1.9 (1)	2.0 (1)
便中カルプロテクチン増加	3.7 (2)	1.9 (1)	2.0 (1)
関節痛	3.7 (2)	1.9 (1)	2.0 (1)
腹痛	3.7 (2)	3.8 (2)	0
好中球数増加	0	3.8 (2)	0
裂肛	3.7 (2)	0	0

発現割合% (例数)、MedDRA/J ver. 20.1

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群 11.1% (6/54 例：潰瘍性大腸炎 3 例、腹痛、穿孔性十二指腸潰瘍、黄疸及び水腎症各 1 例〈重複あり〉)、本薬 1 mg 群 5.8% (3/52

例：潰瘍性大腸炎 2 例及び肛門膿瘍 1 例) であった。重篤な副作用は、本薬 1 mg 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。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、本薬 1 mg 群 5.8% (3/52 例：潰瘍性大腸炎 2 例、肛門膿瘍、脱水及び低カリウム血症各 1 例〈重複あり〉)、本薬 2 mg 群 8.0% (4/50 例：潰瘍性大腸炎 2 例、心電図異常 T 波及び神経学的症状各 1 例) であった。治験薬の投与中止に至った副作用は、本薬 1 mg 群の肛門膿瘍 1 例、本薬 2 mg 群の心電図異常 T 波及び神経学的症状各 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。

7.1.2 海外第 II 相試験 (CTD 5.3.5.2-1：試験番号 APD334-005 <2016 年 1 月～2018 年 11 月>)

APD334-003 試験を完了した中等症から重症の UC 患者を対象に、非盲検 (一部二重盲検) 長期継続投与試験が海外 16 カ国 51 施設で実施された。

用法・用量について、APD334-003 試験を完了した被験者に対して、本薬 2 mg を 1 日 1 回、最長 34 週間経口投与 (治験実施計画書第 2 改訂版以前では 40 週間経口投与) することとされた。投与期間中に再燃の症状が認められた場合は、治験担当医師の判断により治験を中止できるとされた。なお、治験実施計画書第 2 改訂版以前に組み入れられた被験者のうち、APD334-003 試験で臨床的改善を達成した被験者は、プラセボ又は本薬 2 mg の 1 日 1 回経口投与のいずれかに無作為に割り付けられ、治験薬の割付け内容に関して盲検性が維持された。臨床的改善を達成しなかった被験者は、非盲検下で本薬 2 mg が投与された。二重盲検下での投与期間中に再燃の症状が認められた場合は、治験担当医師の判断により非盲検下での本薬 2 mg 投与への切換え又は治験を中止できるとされた。

組み入れられた 118 例 (プラセボ群 6 例、本薬 2 mg 群 112 例) 全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。118 例のうち、ベースライン又は組入れ後の MMS が測定されなかった 12 例 (プラセボ群 1 例、本薬 2 mg 群 11 例) 及び治験期間中に治験薬を変更した 7 例 (本薬 2 mg 群 7 例) を除いた 99 例 (プラセボ群 5 例、本薬 2 mg 群 94 例) において、有効性評価項目である、臨床的改善達成割合が評価された (MITT 集団)。治験中止例は、21 例 (プラセボ群 1 例、本薬 2 mg 群 20 例) であった。中止理由は、「治験担当医師の判断」10 例 (本薬 2 mg 群 10 例)、「有害事象」5 例 (本薬 2 mg 群 5 例)、「同意撤回」5 例 (プラセボ群 1 例、本薬 2 mg 群 4 例) 及び「治験依頼者による試験の中止」1 例 (本薬 2 mg 群 1 例) であった。

有効性について、「APD334-003 試験の 12 週時及び APD334-005 試験の最終評価時の臨床的改善達成割合」は表 32 のとおりであった。

表 32 APD334-003 試験の 12 週時及び APD334-005 試験の最終評価時の臨床的改善達成割合 (MITT 集団)

	プラセボ群 (5 例)	本薬 2 mg 群 (94 例)
APD334-003 試験の 12 週時の臨床的改善達成割合% (例数)	80.0 (4)	40.4 (38)
APD334-005 試験の最終評価時 ^{a)} の臨床的改善達成割合% (例数)	60.0 (3)	70.2 (66)
APD334-003 試験の 12 週時及び APD334-005 試験の最終評価時 ^{a)} の臨床的改善達成割合% (例数)	40.0 (2)	35.1 (33)

a) 治験実施計画書第 2 改訂版時に組入れられた被験者は 40 週時、治験実施計画書第 3 改訂版以降に組入れられた被験者は 34 週時に最終評価が行われた。

安全性について、有害事象の発現割合は、プラセボ群 83.3% (5/6 例)、本薬 2 mg 群 59.8% (67/112 例) であり、副作用の発現割合は、プラセボ群 16.7% (1/6 例)、本薬 2 mg 群 14.3% (16/112 例) であっ

た。プラセボ群で 2 例以上又は本薬 2 mg 群で 2%以上に認められた有害事象及びいずれかの群で 2 例以上に認められた副作用は、表 33 のとおりであった。

表 33 有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

事象名	プラセボ群 (6 例)	本薬 2 mg 群 (112 例)
プラセボ群で 2 例以上又は本薬 2 mg 群で 2%以上に認められた有害事象		
全有害事象	83.3 (5)	59.8 (67)
潰瘍性大腸炎	16.7 (1)	17.0 (19)
γ-GTP 増加	0	8.9 (10)
貧血	0	8.9 (10)
上気道感染	0	6.3 (7)
上咽頭炎	33.3 (2)	5.4 (6)
悪心	16.7 (1)	4.5 (5)
頭痛	0	4.5 (5)
背部痛	33.3 (2)	3.6 (4)
胃腸炎	0	3.6 (4)
便中カルプロテクチン増加	16.7 (1)	2.7 (3)
AST 増加	0	2.7 (3)
肝酵素上昇	0	2.7 (3)
鉄欠乏性貧血	0	2.7 (3)
好中球減少症	0	2.7 (3)
いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用		
全副作用	16.7 (1)	14.3 (16)
潰瘍性大腸炎	0	1.8 (2)
γ-GTP 増加	0	1.8 (2)
好中球減少症	0	1.8 (2)
頭痛	0	1.8 (2)
食欲減退	0	1.8 (2)

発現割合%（例数）、MedDRA/J ver. 20.1

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象の発現割合は、本薬 2 mg 群 6.3%（7/112 例：潰瘍性大腸炎 3 例、鉄欠乏性貧血 2 例、肺炎、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各 1 例〈重複あり〉）であった。重篤な副作用は、本薬 2 mg 群の潰瘍性大腸炎 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、プラセボ群 16.7%（1/6 例：潰瘍性大腸炎 1 例）及び本薬 2 mg 群 8.9%（10/112 例：潰瘍性大腸炎 6 例、大腸炎 2 例、心房細動及び頭痛各 1 例）であった。治験薬の投与中止に至った副作用は、本薬 2 mg 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。

7.1.3 国内第 II 相試験（CTD 5.3.5.1-5：試験番号 APD334-203 <2021 年 9 月～2023 年 10 月>）

中等症から重症の UC 患者（表 34）（目標症例数 96 例⁶³⁾）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が国内 48 施設で実施された。

⁶³⁾ 中等症から重症の活動期の UC 患者を対象とした海外第 II 相試験（APD334-003 試験）の結果に基づき、主要評価項目である 12 週時に臨床的寛解を達成した被験者の割合について、プラセボ群で 5%、本薬 2 mg 群で 31.5%と仮定した上で、有意水準両側 5%のカイ二乗検定を適用したとき、各群 32 例で少なくとも 80%の検出力が確保されると算出された。以上より、計画当初の目標症例数は 96 例（各群 32 例）とされた。しかし、第 III 相試験（APD334-301 試験、APD334-302 試験及び APD334-308 試験）の成績が得られた時点で、APD334-203 試験の組入れが目標症例数の 96 例に達しておらず、APD334-203 試験に被験者の組入れが困難であったことから、症例数 96 例に達する前に被験者の組入れが中止され、それに伴い、仮説検定は実施しない統計解析計画に変更された。

表 34 主な選択・除外基準

<主な選択基準>	
・スクリーニングの3カ月以上前にUCと診断された18歳以上80歳以下の男女	
・活動期（MMSが4点～9点で、内視鏡スコアが2点以上及び直腸出血サブスコアが1点以上の場合）であること	
・経口5-ASA製剤、ステロイド、免疫抑制剤、生物学的製剤（抗TNF α 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	
・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	
<主な除外基準>	
・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（表64）	
・スクリーニング時の1秒量（FEV ₁ ）若しくは努力肺活量（FVC）が70%未満、又はFEV ₁ /FVC比が0.70未満	
・黄斑浮腫又は網膜症の既往歴を有する	
・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	

用法・用量は、プラセボ、本薬1mg又は本薬2mgを1日1回12週間経口投与することとされた。

無作為に割り付けられた54例（プラセボ群18例、本薬1mg群17例、本薬2mg群19例）全例に治験薬が投与され、FAS及び安全性解析対象集団とされ、FASのうち、MMSが5点～9点であった48例（プラセボ群14例、本薬1mg群15例、本薬2mg群19例）の被験者（FAS with MMS 5 to 9）が主たる有効性解析対象集団とされた。治験中止例は、3例（プラセボ群2例、本薬1mg群1例）であった。中止理由は、「有害事象」2例（プラセボ群2例）及び「その他」1例（本薬1mg群1例）であった。

有効性について、主要評価項目である「12週時の臨床的寛解達成割合」は、表35のとおりであった。

表 35 主要評価項目の結果（FAS with MMS 5 to 9）

	プラセボ群 (14例)	本薬1mg群 (15例)	本薬2mg群 (19例)
12週時の臨床的寛解達成割合 % (例数)	0	6.7 (1)	26.3 (5)
群間差（本薬各群－プラセボ群）% [95%信頼区間] ^{a)}	—	6.7 [-5.96, 19.29]	26.3 [6.52, 46.12]

—：該当なし、欠測は未達成として補完

a) Wald 信頼区間

安全性について、有害事象の発現割合は、プラセボ群 55.6%（10/18 例）、本薬 1 mg 群 52.9%（9/17 例）、本薬 2 mg 群 68.4%（13/19 例）であり、副作用の発現割合は、プラセボ群 5.6%（1/18 例）、本薬 1 mg 群 11.8%（2/17 例）、本薬 2 mg 群 21.1%（4/19 例）であった。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は、表 36 のとおりであった。いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用はなかった。

表 36 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	プラセボ群 (18例)	本薬1mg群 (17例)	本薬2mg群 (19例)
全有害事象	55.6 (10)	52.9 (9)	68.4 (13)
口内炎	0	11.8 (2)	0
潰瘍性大腸炎	16.7 (3)	0	0

発現割合%（例数）、MedDRA/J ver. 25.1

死亡例及び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、プラセボ群 11.1%（2/18 例：潰瘍性大腸炎 2 例）であったが、治験薬の投与中止に至った副作用は認められなかった。

7.2 第 III 相試験

7.2.1 海外第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-2 : 試験番号 APD334-301 <2019 年 6 月～2022 年 2 月>)

中等症から重症の UC 患者 (表 37) (目標症例数 420 例⁶⁴⁾) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が海外 37 カ国 268 施設で実施された。

表 37 主な選択・除外基準

<主な選択基準> ・スクリーニングの 3 カ月以上前に UC と診断された 16 歳以上 80 歳以下の男女 ・活動期 (MMS が 4 点～9 点で、内視鏡スコアが 2 点以上及び直腸出血サブスコアが 1 点以上の場合) であること ・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 TNFα 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 ・内視鏡検査で、10 cm 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被験者の組入れは全体集団の 15% 以下とする <主な除外基準> ・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 (表 64) ・スクリーニング時の 1 秒量 (FEV₁) 若しくは努力肺活量 (FVC) が 70% 未満、又は FEV₁/FVC 比が 0.70 未満 ・黄斑浮腫又は網膜症の既往歴を有する ・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

用法・用量は、プラセボ又は本薬 2 mg を 1 日 1 回 52 週間経口投与することとされた。

無作為に割り付けられた 433 例 (プラセボ群 144 例、本薬 2 mg 群 289 例) 全例に治験薬が投与され、FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS のうちベースライン時の MMS が 5 点～9 点であった 409 例 (プラセボ群 135 例、本薬 2 mg 群 274 例) が主たる有効性解析対象集団 (FAS with MMS 5 to 9) とされた。

治験中止例は、226 例 (プラセボ群 98 例、本薬 2 mg 群 128 例) であった。中止理由は、「疾患増悪」152 例 (プラセボ群 73 例、本薬 2 mg 群 79 例)、「同意撤回」34 例 (プラセボ群 10 例、本薬 2 mg 群 24 例)、「有害事象」15 例 (プラセボ群 5 例、本薬 2 mg 群 10 例)、「有効性の欠如」11 例 (プラセボ群 4 例、本薬 2 mg 群 7 例)、「治験担当医師の判断」4 例 (プラセボ群 2 例、本薬 2 mg 群 2 例)、「追跡不能」3 例 (プラセボ群 2 例、本薬 2 mg 群 1 例)、「妊娠」2 例 (本薬 2 mg 群 2 例)、「プロトコル逸脱」1 例 (本薬 2 mg 群 1 例) 及び「その他」4 例 (プラセボ群 2 例、本薬 2 mg 群 2 例) であった。

有効性について、主要評価項目 (co-primary endpoints) は「12 週時の臨床的寛解達成割合」及び「52 週時の臨床的寛解達成割合」 (FAS with MMS 5 to 9) であり、両方の主要評価項目で統計学的有意差が認められた場合に試験成功とされた。結果は表 38 のとおりであり、両方の主要評価項目において、本薬 2 mg 群とプラセボ群との比較で統計学的有意差が認められた。

⁶⁴⁾ 主要評価項目の一つである 52 週時に臨床的寛解を達成した被験者の割合について、プラセボ群で 10.0%、本薬 2 mg 群で 23.5%と仮定し、割付比率 2:1 及び有意水準片側 2.5%のもとで Fisher の正確検定を適用したときの検出力は、症例数 420 例 (本薬 2 mg 群 280 例、プラセボ群 140 例) で 93.4%とされた。また、当該症例数の場合、主要評価項目の一つである 12 週時点での臨床的寛解の達成が認められる被験者の割合について、プラセボ群で 6.0%、本薬 2 mg 群で 18.5%と仮定し同様に計算すると検出力は 96.0%とされた。以上の検討及び 2 つの主要評価項目に正の相関が期待されることを踏まえて、同時検出力として 90%以上の検出力が確保されると算出された。

表 38 主要評価項目の結果 (FAS with MMS 5 to 9)

	プラセボ群 (135 例)	本薬 2 mg 群 (274 例)
12 週時の臨床的寛解達成割合% (例数)	7.4 (10)	27.0 (74)
群間差% [95%信頼区間] ^{a)}	19.75 [12.88, 26.63]	
p 値 ^{a) b)}	<0.001	
52 週時の臨床的寛解達成割合% (例数)	6.7 (9)	32.1 (88)
群間差% [95%信頼区間] ^{a)}	25.39 [18.42, 32.36]	
p 値 ^{a) b)}	<0.001	

欠測は未達成として補完

a) 生物学的製剤又は JAK 阻害剤の治療歴 (あり、なし)、ベースライン時のステロイド使用 (あり、なし)、ベースライン時の MMS (4~6、7~9) を層別因子とした MH 推定量により算出

b) 有意水準両側 5%

安全性について、有害事象の発現割合は、プラセボ群 56.3% (81/144 例)、本薬 2 mg 群 71.3% (206/289 例) であり、副作用の発現割合は、プラセボ群 8.3% (12/144 例)、本薬 2 mg 群 15.9% (46/289 例) であった。いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象は、表 39 のとおりであった。いずれかの群で 1%以上に認められた副作用は表 40 のとおりであった。

表 39 いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	プラセボ群 (144 例)	本薬 2 mg 群 (289 例)
全有害事象	56.3 (81)	71.3 (206)
貧血	9.7 (14)	8.3 (24)
頭痛	4.9 (7)	8.3 (24)
潰瘍性大腸炎	9.0 (13)	7.6 (22)
COVID-19	6.3 (9)	6.9 (20)
浮動性めまい	0.7 (1)	5.2 (15)
発熱	4.2 (6)	4.8 (14)
関節痛	2.1 (3)	4.5 (13)
腹痛	3.5 (5)	3.8 (11)
悪心	1.4 (2)	3.1 (9)
ALT 増加	1.4 (2)	2.8 (8)
高血圧	0.7 (1)	2.8 (8)
背部痛	2.1 (3)	2.4 (7)
無力症	1.4 (2)	2.4 (7)
痔核	0	2.4 (7)
尿路感染	2.1 (3)	2.1 (6)
ウイルス性気道感染	1.4 (2)	2.1 (6)
鼓腸	0	2.1 (6)
高コレステロール血症	0	2.1 (6)
発疹	2.1 (3)	1.7 (5)
腹部膨満	2.1 (3)	1.4 (4)
上咽頭炎	2.8 (4)	1.0 (3)
AST 増加	2.1 (3)	1.0 (3)
上腹部痛	2.1 (3)	0.3 (1)
結膜炎	2.8 (4)	0.3 (1)
口腔内潰瘍形成	2.1 (3)	0

発現割合% (例数)、MedDRA/J ver. 24.1

表 40 いずれかの群で 1%以上に認められた副作用 (安全性解析対象集団)

事象名	プラセボ群 (144 例)	本薬 2 mg 群 (289 例)
全副作用	8.3 (12)	15.9 (46)
浮動性めまい	0	2.8 (8)
頭痛	0	1.7 (5)
ALT 増加	0	1.4 (4)
徐脈	0	1.0 (3)
γ-GTP 増加	0	1.0 (3)
高コレステロール血症	0	1.0 (3)

発現割合% (例数)、MedDRA/J ver. 24.1

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群 6.3% (9/144 例：潰瘍性大腸炎 3 例、大腸穿孔、COVID-19、COVID-19 肺炎、カンピロバクター感染、蜂巣炎、腹膜炎及び貧血各 1 例〈重複あり〉)、本薬 2 mg 群 6.9% (20/289 例：潰瘍性大腸炎 6 例、貧血 2 例、腹痛、粘膜脱症候群、直腸炎、COVID-19、COVID-19 肺炎、細菌性肺炎、関節痛、筋骨格系胸痛、頭蓋内圧上昇、片頭痛、節足動物咬傷アレルギー、肝酵素上昇、無胎芽妊娠及び乳房温存手術各 1 例〈重複あり〉) であった。重篤な副作用は、プラセボ群で 1 例 (蜂巣炎) 及び本薬 2 mg 群で 1 例 (無胎芽妊娠) に認められ、転帰はいずれも回復であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群 4.9% (7/144 例：潰瘍性大腸炎 2 例、ALT 増加、貧血、大腸穿孔、倦怠感及び結核各 1 例)、本薬 2 mg 群 4.2% (12/289 例：潰瘍性大腸炎 4 例、ALT 増加、第二度房室ブロック、血中 ALP 増加、徐脈、クロストリジウム・ディフィシレ感染、COVID-19、黄斑浮腫及び発熱各 1 例) であった。治験薬の投与中止に至った副作用の発現割合は、プラセボ群 1.4% (2/144 例：貧血及び倦怠感各 1 例) 及び本薬 2 mg 群 2.4% (7/289 例：潰瘍性大腸炎、ALT 増加、第二度房室ブロック、血中 ALP 増加、徐脈、黄斑浮腫及び発熱各 1 例) であり、転帰はプラセボ群の貧血及び倦怠感並びに本薬 2 mg 群の潰瘍性大腸炎及び血中 ALP 増加が未回復、本薬 2 mg 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。

7.2.2 国際共同第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-3 : 試験番号 APD334-302 <2020 年 9 月～2021 年 12 月>)

中等症から重症の UC 患者 (表 41) (目標症例数 330 例⁶⁵⁾) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が日本を含む 39 カ国 239 施設 (国内 38 施設) で実施された。

表 41 主な選択・除外基準

<主な選択基準>

- ・スクリーニングの 3 カ月以上前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
- ・活動期 (MMS が 4 点～9 点で、内視鏡スコアが 2 点以上及び直腸出血サブスコアが 1 点以上の場合) であること
- ・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 α 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
- ・内視鏡検査で、10 cm 以上の直腸病変を伴う活動性 UC と確定された被験者 (ベースライン時にのみ直腸炎を有し、中等症から重症に該当する内視鏡所見および 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、全組入れ例の 15% を上限とした。)

<主な除外基準>

- ・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 (表 64)
- ・スクリーニング時の 1 秒量 (FEV₁) 若しくは努力肺活量 (FVC) が 70% 未満、又は FEV₁/FVC 比が 0.70 未満
- ・黄斑浮腫又は網膜症の既往歴を有する
- ・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

用法・用量は、プラセボ又は本薬 2 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与することとされた。

無作為に割り付けられた 354 例 (プラセボ群 116 例〈日本人 16 例〉、本薬 2 mg 群 238 例〈日本人 32 例〉) 全例に治験薬が投与され、FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS のうちベースライン時の MMS が 5 点～9 点であった 334 例 (プラセボ群 112 例〈日本人 14 例〉、本薬 2 mg 群 222 例〈日本人 28 例〉) が主たる有効性解析対象集団 (FAS with MMS 5 to 9) とされた。

治験中止例は、38 例 (プラセボ群 13 例、本薬 2 mg 群 25 例) であった。中止理由は、「同意撤回」14 例 (プラセボ群 8 例、本薬 2 mg 群 6 例)、「有害事象」9 例 (本薬 2 mg 群 9 例)、「治験担当医師

⁶⁵⁾ 主要評価項目である 12 週時点での臨床的寛解を達成した被験者の割合について、プラセボ群で 6.0%、本薬 2 mg 群で 18.5% と仮定し、割付比率 2:1 及び有意水準片側 2.5% のもとで Fisher の正確検定を適用したとき、症例数は 330 例 (本薬 2 mg 群 220 例、プラセボ群 110 例) で少なくとも 90.0% の検出力が確保されると算出された。

の判断」6例（プラセボ群2例、本薬2mg群4例）、「有効性の欠如」4例（本薬2mg群4例）、「プロトコル逸脱」2例（プラセボ群1例、本薬2mg群1例）、「追跡不能」1例（プラセボ群1例）及び「その他」2例（プラセボ群1例、本薬2mg群1例）であった。

日本人集団の治験中止例は、5例（プラセボ群2例、本薬2mg群3例）であり、中止理由は、「治験担当医師の判断」3例（プラセボ群2例、本薬2mg群1例）、「同意撤回」1例（本薬2mg群1例）、「有害事象」1例（本薬2mg群1例）であった。

有効性について、主要評価項目である「12週時の臨床的寛解達成割合」（FAS with MMS 5 to 9）は、表42のとおりであり、本薬2mg群とプラセボ群との比較で統計学的に有意な差が認められた。

表42 主要評価項目の結果（FAS with MMS 5 to 9）

	プラセボ群 (112例)	本薬2mg群 (222例)
12週時の臨床的寛解達成割合% (例数)	15.2 (17)	24.8 (55)
群間差% [95%信頼区間] ^{a)}	9.69 [1.14, 18.23]	
p値 ^{a) b)}	0.026	

欠測は未達成として補完

a) 生物学的製剤又は JAK 阻害剤の治療歴（あり、なし）、ベースライン時のステロイド使用（あり、なし）、ベースライン時の MMS（4～6、7～9）を層別因子とした MH 推定量により算出

b) 有意水準両側 5%

安全性について、有害事象の発現割合は、プラセボ群 46.6%（54/116 例）、本薬 2mg 群 47.1%（112/238 例）であり、副作用の発現割合は、プラセボ群 6.9%（8/116 例）、本薬 2mg 群 12.6%（30/238 例）であった。いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象は、表 43 のとおりであった。いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用は表 44 のとおりであった。

表43 いずれかの群で2%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	プラセボ群 (116例)	本薬2mg群 (238例)
全有害事象	46.6 (54)	47.1 (112)
貧血	6.9 (8)	5.9 (14)
頭痛	1.7 (2)	4.6 (11)
悪心	1.7 (2)	4.2 (10)
潰瘍性大腸炎	0.9 (1)	3.8 (9)
発熱	2.6 (3)	3.4 (8)
嘔吐	1.7 (2)	2.1 (5)
腹部膨満	0	2.1 (5)
γ-GTP 増加	0	2.1 (5)
関節痛	2.6 (3)	1.7 (4)
腹痛	2.6 (3)	1.3 (3)
COVID-19	2.6 (3)	1.3 (3)
鉄欠乏性貧血	2.6 (3)	1.3 (3)
片頭痛	3.4 (4)	0.8 (2)

発現割合%（例数）、MedDRA/J ver. 24.1

表44 いずれかの群で2例以上に認められた副作用（安全性解析対象集団）

事象名	プラセボ群 (116例)	本薬2mg群 (238例)
全副作用	6.9 (8)	12.6 (30)
悪心	0.9 (1)	1.7 (4)
洞性徐脈	0	1.7 (4)
腹部膨満	0	1.3 (3)
傾眠	0.9 (1)	0.8 (2)
嘔吐	0.9 (1)	0.8 (2)
浮動性めまい	0	0.8 (2)
肝障害	0	0.8 (2)

発現割合%（例数）、MedDRA/J ver. 24.1

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)、本薬 2 mg 群 59.4% (19/32 例) であり、副作用の発現割合は、プラセボ群 12.5% (2/16 例)、本薬 2 mg 群 18.8% (6/32 例) であった。いずれかの群で 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)、本薬 2 mg 群 18.8% (6/32 例))、潰瘍性大腸炎 (プラセボ群 6.3% (1/16 例)、本薬 2 mg 群 6.3% (2/32 例))、悪心 (本薬 2 mg 群 6.3% (2/32 例)) であった。いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用はなかった。

全集団において、死亡例は認められなかった。重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群 1.7% (2/116 例：上腹部痛及び貧血各 1 例)、本薬 2 mg 群 2.5% (6/238 例：潰瘍性大腸炎 3 例、冠動脈疾患、肝胆道系処置合併症及び片頭痛各 1 例) であった。重篤な副作用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、プラセボ群 0.9% (1/116 例：上腹部痛)、本薬 2 mg 群 5.5% (13/238 例：潰瘍性大腸炎 6 例、洞性徐脈 2 例、第一度房室ブロック、徐脈、下痢、肝機能検査異常及び体重減少各 1 例) であった。治験薬の投与中止に至った副作用の発現割合は、本薬 2 mg 群 2.9% (7/238 例：洞性徐脈 2 例、潰瘍性大腸炎、徐脈、下痢、肝機能検査異常及び体重減少各 1 例) であった。転帰は本薬 2 mg 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。

日本人集団において重篤な有害事象及び重篤な副作用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、本薬 2 mg 群で 1 例 (潰瘍性大腸炎) のみに認められ、当該事象は副作用と判断され、転帰は未回復であった。

7.2.3 国内第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-4 : 試験番号 APD334-308 <2020 年 12 月～2022 年 8 月>)

国際共同第 III 相試験 (APD334-302 試験) で 12 週の来院を完了した日本人被験者⁶⁶⁾を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が国内 30 施設で実施された。

用法・用量は、APD334-302 試験の開始時に無作為に割り付けられた治験薬 (プラセボ又は本薬 2 mg) を 1 日 1 回 40 週間経口投与することとされた。

組み入れられた 42 例 (プラセボ群 14 例、本薬 2 mg 群 28 例) 全例に治験薬が投与され、FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。

治験中止例は、20 例 (プラセボ群 10 例、本薬 2 mg 群 10 例) であった。中止理由は、「疾患増悪」18 例 (プラセボ群 8 例、本薬 2 mg 群 10 例)、「有害事象」1 例 (プラセボ群 1 例) 及び「有効性の欠如」1 例 (プラセボ群 1 例) であった。

有効性について、主要評価項目である「40 週時の臨床的寛解達成割合」は、表 45 のとおりであった。

表 45 主要評価項目の結果 (FAS)

	プラセボ群 (14 例)	本薬 2 mg 群 (28 例)
40 週時の臨床的寛解達成割合% (例数)	7.1 (1)	25.0 (7)
群間差% [95%信頼区間] ^{a)}	17.86 [-3.10 38.82]	

欠測は未達成として補完

a) Wald 信頼区間

安全性について、有害事象の発現割合は、プラセボ群 57.1% (8/14 例)、本薬 2 mg 群 57.1% (16/28 例) であり、副作用の発現割合は、本薬 2 mg 群 10.7% (3/28 例) であった。いずれかの群で 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)、本薬 2 mg 群 14.3% (4/28 例))、発熱 (プ

⁶⁶⁾ 国際共同第 III 相試験 (APD334-302 試験) で無作為化割付された投与群のまま、盲検解除せずに本試験に組み入れられた。

ラセボ群 14.3% (2/14 例)、本薬 2 mg 群 10.7% (3/28 例)、倦怠感 (本薬 2 mg 群 10.7% (3/28 例)、潰瘍性大腸炎 (プラセボ群 7.1% (1/14 例)、本薬 2 mg 群 7.1% (2/28 例)) 及びワクチン接種部位疼痛 (本薬 2 mg 群 7.1% (2/28 例)) であった。いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用はなかった。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群 7.1% (1/14 例：潰瘍性大腸炎)、本薬 2 mg 群 3.6% (1/28 例：COVID-19) であった。重篤な副作用は本薬 2 mg 群で 1 例 (COVID-19) に認められ、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は、プラセボ群で 1 例 (潰瘍性大腸炎) に認められた。治験薬の投与中止に至った副作用は認められなかった。

7.2.4 長期継続投与試験 (CTD 5.3.5.2-2：試験番号 APD334-303<2019 年 9 月～20 年 月 日データカットオフ⁶⁷⁾ (継続中) >)

APD334-203 試験、APD334-210 試験、APD334-301 試験、APD334-302 試験及び APD334-308 試験を完了した被験者を対象に、非盲検長期継続投与試験が日本を含む 40 カ国 311 施設 (国内 46 施設⁶⁷⁾) で実施された。

用法・用量は、本薬 2 mg を 1 日 1 回最長 260 週間 (5 年間) 又は各参加国で製造販売承認が得られるまで経口投与することとされた。

データカットオフ時点で 636 例が組み入れられ、治験薬が 1 回以上投与された 632 例が安全性解析対象集団とされた。治験中止例は 110 例であり、中止理由は、「有効性の欠如」42 例、「同意撤回」33 例、「有害事象」14 例、「治験担当医師の判断」17 例、「追跡不能」2 例、「投与 1 日目又は投与 2 日目における退院基準⁶⁸⁾ 未達成」1 例、「その他」1 例であった。

日本人集団⁶⁷⁾ において、試験に組み入れられ治験薬が 1 回以上投与された 86 例が日本人安全性解析対象集団とされた。治験中止例は、36 例であり、中止理由は、「有害事象」13 例、「有効性の欠如」10 例、「治験担当医師の判断」5 例、「同意撤回」4 例、「その他」4 例であった。

安全性について、有害事象の発現割合は 56.0% (354/632 例)、副作用の発現割合は 22.3% (141/632 例) であった。2%以上に認められた有害事象及び副作用は表 46 及び表 47 のとおりであった。

表 46 2%以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	全体集団 (632 例)		全体集団 (632 例)
全有害事象	56.0 (354)	貧血	3.0 (19)
リンパ球減少症	10.4 (66)	白血球減少症	2.5 (16)
COVID-19	8.1 (51)	上咽頭炎	2.2 (14)
潰瘍性大腸炎	7.0 (44)	T リンパ球減少	2.2 (14)
リンパ球数減少	5.5 (35)	上気道感染	2.1 (13)
頭痛	3.5 (22)		

発現割合% (例数)、MedDRA/J ver. 24.1

⁶⁷⁾ 日本人集団の安全性データは日本人集団の全例が投与終了又は 52 週投与が完了した 20 年 月 日カットオフデータを用いた。

⁶⁸⁾ ①心拍数が 50 bpm 以上又は治験薬投与前と比較した心拍数の変化量が 10 bpm 以下、②第二度以上の房室ブロックがない、③心臓の症状 (胸痛、浮動性めまい、動悸、頭部ふらふら感、息切れ、失神等) がない

表 47 2%以上に認められた副作用（安全性解析対象集団）

	全体集団 (632 例)
全副作用	22.3 (141)
リンパ球減少症	8.5 (54)
リンパ球数減少	5.2 (33)
白血球減少症	2.1 (13)
T リンパ球数減少	2.1 (13)

発現割合%（例数）、MedDRA/J ver. 24.1

日本人集団⁶⁷⁾における有害事象の発現割合は 94.2% (81/86 例)、副作用の発現割合は、66.3% (57/86 例) であり、日本人集団の 5%以上に認められた有害事象及び副作用は表 48 及び表 49 であった。

表 48 5%以上に認められた有害事象（日本人安全性解析対象集団）

	日本人集団 (86 例)		日本人集団 (86 例)
全有害事象	94.2 (81)	コロナウイルス感染	7.0 (6)
潰瘍性大腸炎	31.4 (27)	ドライアイ	7.0 (6)
リンパ球数減少	30.2 (26)	好中球数減少	7.0 (6)
COVID-19	25.6 (22)	不眠症	7.0 (6)
上咽頭炎	24.4 (21)	浮動性めまい	7.0 (6)
白血球減少症	17.4 (15)	インフルエンザ	5.8 (5)
リンパ球数減少	11.6 (10)	口腔咽頭痛	5.8 (5)
口内炎	11.6 (10)	鉄欠乏性貧血	5.8 (5)
貧血	10.5 (9)	頭痛	5.8 (5)
肝機能異常	9.3 (8)	背部痛	5.8 (5)
発熱	9.3 (8)	麦粒腫	5.8 (5)
悪心	8.1 (7)	齲歯	5.8 (5)

発現割合%（例数）、MedDRA/J ver. 27.0

表 49 5%以上に認められた副作用（日本人安全性解析対象集団）

	日本人集団 (86 例)
全副作用	66.3 (57)
リンパ球数減少	30.2 (26)
白血球数減少	17.4 (15)
リンパ球減少症	11.6 (10)
肝機能異常	7.0 (6)
好中球数減少	5.8 (5)

発現割合%（例数）、MedDRA/J ver. 27.0

全集団において、死亡に至った有害事象は、1 例（神経内分泌腫瘍⁶⁹⁾）に認められたものの、副作用とは判断されなかった。重篤な有害事象の発現割合は、5.1% (32/632 例) であり、その内訳は表 50 のとおりであった。重篤な副作用は 1 例（潰瘍性大腸炎）に認められ、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) であり、その内訳は表 50 のとおりであった。治験薬の投与中止に至った副作用は 6 例（潰瘍性大腸炎、リンパ球減少症各 2 例、白血球減少症及び単球減少症各 1 例）に認められ、転帰はリンパ球減少症及び単球減少症各 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。

⁶⁹⁾ 31 歳外国人男性。先行試験である APD334-301 試験にてプラセボが投与され、本試験に移行後、本薬 2 mg の投与が開始された。本薬投与開始 151 日目に重篤な有害事象として潰瘍性大腸炎（悪化）が出現し、本薬投与開始 170 日目に効果不十分のため本薬投与が中止された。本薬投与開始 212 日目に原発不明の神経内分泌腫瘍により死亡した。治験薬との関連性は無しと判断された。

表 50 重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

	事象名
重篤な有害事象	潰瘍性大腸炎 12 例、COVID-19 4 例、不明 2 例、大腸炎、消化器痛、血便排泄、臍ヘルニア、虫垂炎、慢性副鼻腔炎、胃腸炎、単純ヘルペス髄膜炎、肺炎、急性腎盂腎炎、貧血、鉄欠乏性貧血、副腎機能不全、疲労、事故、背部痛、神経内分泌腫瘍、一過性脳虚血発作、自然流産、深部静脈血栓症、各 1 例（重複あり）
投与中止に至った有害事象	潰瘍性大腸炎 12 例、リンパ球減少症 2 例、大腸炎、悪心、白血球減少症、単球減少症、好中球増加症、単純ヘルペス髄膜炎、潜伏結核、筋骨格硬直、脊椎炎、頭痛、感覚鈍麻、片頭痛、一過性脳虚血発作、霧視、無力症、低マグネシウム血症、各 1 例（重複あり）

MedDRA/J ver. 24.1

日本人集団⁶⁷⁾において死亡例は認められなかった。重篤な有害事象の発現割合は、12.8%（11/86 例：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、癒着及び肛門膿瘍各 1 例〈重複あり〉）であった。重篤な副作用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：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各 1 例〈重複あり〉）であった。治験薬の投与中止に至った副作用は 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各 1 例〈重複あり〉）であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 海外第 III 相試験（APD334-301 試験）、国際共同 III 相試験（APD334-302 試験）、国内第 III 相試験（APD334-308 試験）の試験計画について

申請者は、APD334-302 試験（302 試験）を国際共同試験として実施したこと、日本人の UC 患者に対する本薬の維持期の有効性を検証する試験を国内試験として実施したことの理由等について、以下のよう

に説明している。

UC に係る外因性民族的要因について、UC の診断に国内外差はなく、試験計画時点の実臨床における治療についても国内外で概ね同様であった（『潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針 令和 5 年度改訂版（令和 6 年 3 月 31 日）』厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」（久松班）令和 5 年度分担研究報告書）。また、UC に係る内因性民族的要因について、日本人及び外国人の UC 患者における本薬の薬物動態に臨床上問題となるような大きな差異は認められなかった（6.R.1 参照）。以上を踏まえ、302 試験を国際共同試験として実施した。

treat-through デザインを採用した海外第 III 相試験（301 試験）は、日本において本薬の開発を検討した段階では既に実施されており、全体集団と日本人集団の一貫性を評価するために必要な日本人症例数を組み入れることは困難であったことから、日本人の UC 患者に対する本薬の維持期の有効性を評価するために、日本では可能な限り 301 試験と同様のデザインとする国内臨床試験（308 試験）を計画した。308 試験は導入期を評価する 302 試験を完了した日本人被験者を対象とし、再無作為化は行わないものの、盲検性を維持したまま 302 試験の用法・用量を継続することとし、40 週時（302 試験〈12 週〉と合わせて 52 週時）の臨床的寛解を評価することとした。

なお、301 試験において、無作為に割り付けられた 433 例（プラセボ群 144 例、本薬 2 mg 群 289 例）のうち、226 例（プラセボ群 98 例、本薬 2 mg 群 128 例）が治験中止となったものの、301 試験は treat-through デザインを採用した試験であり、導入期にて臨床的改善が認められた被験者のみを維持期に移行する計画ではなく、導入期にて臨床的改善が認められていない被験者も維持期に移行可能であった。既承認薬で導入期と維持期を別試験として評価するデザインで実施された臨床試験は導入試験にて臨床的

改善が認められていない被験者は維持試験に移行できない計画となっており、301 試験の治験中止例のうち一定数は既承認薬の臨床試験では維持試験未移行例となり、治験中止例とは扱われないため、既承認薬の臨床試験と比較して 301 試験の治験中止割合が高くなったと考える。301 試験全体の治験中止割合（52.2%、226/433 例）及び 52 週時の治験完了割合（47.8%、207/433 例）は、既承認薬の臨床試験における維持試験未移行割合⁷⁰⁾や導入試験の組入れ例数に対する維持試験の完了割合⁷¹⁾と比較しても大きく異なることはなかったことを踏まえると、301 試験において 433 例中 226 例が治験を中止したことが臨床上問題となる可能性や本薬の有効性及び安全性の評価に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明を踏まえると、本薬の導入期の有効性を検証する 302 試験に日本からも参加し、国際共同試験として実施したことは妥当である。本薬の維持期についても、本来であれば海外第 III 相試験（301 試験）に日本からも参加することが望ましかったと考える。一方で、301 試験に全体集団と日本人集団の一貫性を評価するために必要な日本人症例数を組み入れることは困難な状況となるまでに日本での試験を開始できなかったこと、日本単独で 301 試験と同程度の規模の比較試験を実施することが困難であること等の状況を踏まえると、本邦では実施可能性を考慮した規模での国内第 III 相試験（308 試験）を計画したことはやむを得ないと考える。308 試験は可能な限り 301 試験（treat-through デザイン）と同様のデザインとし、302 試験を完了した日本人被験者を組入れ、301 試験の結果との比較が可能となるように計画したことは妥当である。なお、301 試験において 433 例中 226 例が治験を中止したことについて、申請者の説明のとおり、臨床上問題となる可能性や本薬の有効性及び安全性の評価に影響を及ぼす可能性は低いと判断した。

以上の状況を踏まえ、本薬の導入期の有効性及び安全性については、主に 301 試験及び 302 試験の両方の結果から、本薬の維持期の有効性及び安全性については、主に 301 試験及び 308 試験の両方の結果から評価する。

7.R.2 有効性について

機構は、提出された資料及び 7.R.2.1～7.R.2.3 の検討により、中等症から重症の UC に対する本薬の臨床的に意義がある有効性は示されたと考える。

7.R.2.1 海外第 III 相試験（APD334-301 試験）及び国際共同 III 相試験（APD334-302 試験）の解析対象集団について

301 試験及び 302 試験では、MMS が 4 点～9 点である UC 患者が組み入れられ、MMS に関する割付因子を設定することなく無作為化されたが、MMS が 4 点である被験者は有効性の主要解析対象集団から除外され、MMS が 5 点～9 点の部分集団が有効性の主要な解析対象集団とされた。申請者は、この理由及び妥当性について、以下のように説明した。

301 試験及び 302 試験のデザインについて、米国 FDA より、301 試験及び 302 試験の MMS に関する選択基準を米国における中等症から重症の UC の定義である 5 点～9 点に変更するよう推奨されたものの、直腸出血サブスコアが 1 点以上を含めるのであれば MMS が 4 点～9 点の被験者を組み入れること

⁷⁰⁾ 維持試験未移行割合：ウパダシチニブ水和物 54.4%（537/988 例、Lancet 2022; 399: 2113-28）、トファシチニブクエン酸塩 47.9%（546/1,139 例、N Engl J Med 2017; 376: 1723-36）

⁷¹⁾ 導入試験の組入れ例数に対する維持試験の完了割合：ウパダシチニブ水和物 27.4%（271/988 例、Lancet 2022; 399: 2113-28）、トファシチニブクエン酸塩 25.5%（290/1,139 例、N Engl J Med 2017; 376: 1723-36）

は妥当であるとの見解が示されたことから、同基準を用いて試験を実施した。しかしながら、試験実施中に、FDA から、ベースライン時に中等症の活動性徴候及び症状が認められる集団での評価をより確実にするため、301 試験及び 302 試験の主たる有効性解析対象集団を「MMS 5 点～9 点かつ ES サブスコア 2 点以上」とすることが推奨された。そのため、FDA の推奨に従い、301 試験及び 302 試験における主たる有効性解析対象集団を MMS が 5 点～9 点の被験者とし、治験実施計画書の選択基準に従って登録された全体集団である MMS が 4 点～9 点の被験者に対する解析は補足的解析とすることで FDA と合意した。また、欧州 EMA とも、301 試験及び 302 試験の主たる有効性解析対象集団は MMS が 5 点～9 点の被験者とし、MMS が 4 点～9 点の全被験者を対象に補足的解析を実施することで合意した。

以上より、301 試験及び 302 試験においては、ベースライン時の MMS が 4 点～9 点の被験者を組み入れた一方で、ベースライン時の MMS が 5 点～9 点の被験者を主たる有効性解析対象集団とした。MMS が 4 点である被験者の割合は 301 試験のプラセボ群 6.3% (9/144 例)、本薬 2 mg 群 5.2% (15/289 例)、302 試験のプラセボ群 3.4% (4/116 例)、本薬 2 mg 群 6.7% (16/238 例) であり、結果として MMS が 4 点である被験者の組入れ割合は投与群間で概ね同様であったことを踏まえると、当該変更は試験結果の群間の比較可能性に大きく影響を及ぼすものではないと考える。

機構は、以下のように考える。

301 試験及び 302 試験の無作為割付は全体集団 (MMS が 4 点～9 点の集団) に対して実施されており、主要な解析対象集団とされた MMS が 5 点～9 点の集団 (FAS with MMS 5 to 9) では無作為割付が行われていないことを踏まえると、主要な解析対象集団での比較可能性は完全に担保されているとは言えない。また、MMS が 4 点であっても、直腸出血サブスコアが 1 点以上であれば臨床的には中等症と判断され、本薬の投与対象となり得るとの申請者の説明も踏まえると、無作為化された全体集団 (MMS が 4 点～9 点の集団) である FAS の解析結果も確認して本薬の有効性を評価する必要があると考える。したがって、301 試験と 302 試験の有効性については、FAS with MMS 5 to 9 での解析結果に加えて FAS での解析結果も踏まえて評価する。

7.R.2.2 導入期について

7.R.2.2.1 主要評価項目及び主な副次評価項目の結果について

申請者は、301 試験の導入期及び 302 試験の主要評価項目及び主な副次評価項目の結果について、以下のように説明している。

301 試験及び 302 試験における、主要評価項目である「12 週時の臨床的寛解達成割合」(FAS with MMS 5 to 9) の結果は表 38 及び表 42 のとおりであり、本薬 2 mg 群とプラセボ群との比較で統計学的に有意な差が認められた。また、FAS における 12 週時の臨床的寛解達成割合は表 51 及び表 52 のとおりであり、FAS with MMS 5 to 9 と同様の傾向が認められた。302 試験の日本人集団について、FAS with MMS 5 to 9 及び FAS のいずれの解析対象集団においても、それぞれ全体集団と同様の傾向が認められた。

表 51 主要評価項目 (301 試験＜導入期＞ FAS with MMS 5 to 9 及び FAS)

		プラセボ群	本薬 2 mg 群
FAS with MMS 5 to 9	12 週時の臨床的寛解達成割合	7.4 (10/135)	27.0 (74/274)
	群間差 [95%信頼区間] ^{a)}	19.75 [12.88, 26.63]	
FAS	12 週時の臨床的寛解達成割合	8.3 (12/144)	28.0 (81/289)
	群間差 [95%信頼区間] ^{a)}	19.67 [12.77, 26.57]	

割合% (達成例数/評価例数)、欠測は未達成として補完

a) 生物学的製剤又は JAK 阻害剤の治療歴 (あり、なし)、ベースライン時のステロイド使用 (あり、なし)、ベースライン時の MMS (4～6、7～9) を層別因子とした MH 推定量により算出

表 52 主要評価項目 (302 試験 FAS with MMS 5 to 9 及び FAS)

		全体集団		日本人集団	
		プラセボ群	本薬 2 mg 群	プラセボ群	本薬 2 mg 群
FAS with MMS 5 to 9	12 週時の臨床的寛解達成割合	15.2 (17/112)	24.8 (55/222)	7.1 (1/14)	14.3 (4/28)
	群間差 [95%信頼区間] ^{a)}	9.69 [1.14, 18.23]		7.14 [-11.57, 25.85]	
FAS	12 週時の臨床的寛解達成割合	14.7 (17/116)	26.1 (62/238)	6.3 (1/16)	12.5 (4/32)
	群間差 [95%信頼区間] ^{a)}	11.52 [3.18, 19.86]		6.25 [-10.24, 22.74]	

割合% (達成例数/評価例数)、欠測は未達成として補完

a) 全体集団は生物学的製剤又は JAK 阻害剤の治療歴 (あり、なし)、ベースライン時のステロイド使用 (あり、なし)、ベースライン時の MMS (4～6、7～9) を層別因子とした MH 推定量により算出。日本人集団は Wald 信頼区間として算出。

301 試験及び 302 試験の主な副次評価項目の結果は、表 53 及び表 54 のとおりであり、FAS with MMS 5 to 9 を対象とした解析では、いずれの評価項目においてもプラセボ群に比べて本薬 2 mg 群で達成割合が高い傾向が認められ、FAS を対象とした解析でも FAS with MMS 5 to 9 を対象とした解析と同様の結果であった。302 試験の日本人集団について、FAS with MMS 5 to 9 及び FAS のいずれの解析対象集団においても、いずれの評価項目でもそれぞれ全体集団と同様の傾向が認められた。

表 53 主な副次評価項目の結果 (301 試験＜導入期＞、FAS with MMS 5 to 9 及び FAS)

		プラセボ群	本薬 2 mg 群
12 週時の内視鏡的改善達成割合			
FAS with MMS 5 to 9	達成割合	14.1 (19/135)	35.0 (96/274)
	群間差 [95%信頼区間] ^{a)}	21.18 [13.03, 29.32]	
FAS	達成割合	16.7 (24/144)	37.4 (108/289)
	群間差 [95%信頼区間] ^{a)}	20.74 [12.49, 29.00]	
12 週時の症候的寛解達成割合			
FAS with MMS 5 to 9	達成割合	21.5 (29/135)	46.0 (126/274)
	群間差 [95%信頼区間] ^{a)}	24.55 [15.46, 33.63]	
FAS	達成割合	22.2 (32/144)	46.4 (134/289)
	群間差 [95%信頼区間] ^{a)}	24.07 [15.18, 32.96]	
12 週時の粘膜治癒達成割合			
FAS with MMS 5 to 9	達成割合	4.4 (6/135)	21.2 (58/274)
	群間差 [95%信頼区間] ^{a)}	16.88 [10.78, 22.98]	
FAS	達成割合	6.3 (9/144)	22.8 (66/289)
	群間差 [95%信頼区間] ^{a)}	16.70 [10.33, 23.08]	

割合% (達成例数/評価例数)、欠測は未達成として補完

a) 生物学的製剤又は JAK 阻害剤の治療歴 (あり、なし)、ベースライン時のステロイド使用 (あり、なし)、ベースライン時の MMS (4～6、7～9) を層別因子とした MH 推定量により算出

表 54 主な副次評価項目の結果 (302 試験、FAS with MMS 5 to 9 及び FAS)

		全体集団		日本人集団	
		プラセボ群	本薬 2 mg 群	プラセボ群	本薬 2 mg 群
12 週時の内視鏡的改善達成割合					
FAS with MMS 5 to 9	達成割合	18.8 (21/112)	30.6 (68/222)	7.1 (1/14)	17.9 (5/28)
	群間差 [95%信頼区間] ^{a)}	12.11 [3.00, 21.23]		10.71 [-8.86, 30.29]	
FAS	達成割合	19.0 (22/116)	32.8 (78/238)	6.3 (1/16)	21.9 (7/32)
	群間差 [95%信頼区間] ^{a)}	14.02 [4.97, 23.06]		15.63 [-2.97, 34.22]	
12 週時の症状的寛解達成割合					
FAS with MMS 5 to 9	達成割合	29.5 (33/112)	46.8 (104/222)	14.3 (2/14)	39.3 (11/28)
	群間差 [95%信頼区間] ^{a)}	17.48 [6.81, 28.15]		25.00 [-0.75, 50.75]	
FAS	達成割合	29.3 (34/116)	47.9 (114/238)	12.5 (2/16)	37.5 (12/32)
	群間差 [95%信頼区間] ^{a)}	18.52 [8.14, 28.90]		25.00 [1.68, 48.32]	
12 週時の粘膜治癒達成割合					
FAS with MMS 5 to 9	達成割合	8.9 (10/112)	16.2 (36/222)	0.0 (0/14)	10.7 (3/28)
	群間差 [95%信頼区間] ^{a)}	7.44 [0.50, 14.39]		10.71 [-0.74, 22.17]	
FAS	達成割合	8.6 (10/116)	17.2 (41/238)	0.0 (0/16)	12.5 (4/32)
	群間差 [95%信頼区間] ^{a)}	8.74 [1.91, 15.57]		12.50 [1.04, 23.96]	

割合% (達成例数/評価例数)、欠測は未達成として補完

a) 全体集団は生物学的製剤又は JAK 阻害剤の治療歴 (あり、なし)、ベースライン時のステロイド使用 (あり、なし)、ベースライン時の MMS (4~6、7~9) を層別因子とした MH 推定量により算出。日本人集団は Wald 信頼区間として算出。

以上より、301 試験及び 302 試験の主要評価項目及び主な副次評価項目の結果に基づき、中等症から重症の UC 患者における本薬の導入期の有効性が示された。

7.R.2.2.2 患者背景別の有効性について

申請者は、301 試験の導入期及び 302 試験に関する患者背景別の有効性について、以下のように説明している。

301 試験及び 302 試験における主な患者背景別の「12 週時の臨床的寛解達成割合」は表 55 及び表 56 のとおりであり、一部の部分集団は症例数が限られるものの、いずれの部分集団においても本薬 2 mg 群はプラセボ群と比較して高い傾向が認められた。

表 55 主な被験者背景別の 12 週時の臨床的寛解達成割合 (301 試験<導入期>、FAS with MMS 5 to 9 及び FAS)

患者背景		FAS with MMS 5 to 9		FAS	
		プラセボ群 (135 例)	本薬 2 mg 群 (274 例)	プラセボ群 (144 例)	本薬 2 mg 群 (289 例)
性	男性	8.8 (7/80)	18.8 (27/144)	10.2 (9/88)	19.7 (30/152)
	女性	5.5 (3/55)	36.2 (47/130)	5.4 (3/56)	37.2 (51/137)
年齢 ^{a)}	38 歳以下	8.5 (7/82)	27.9 (36/129)	9.4 (8/85)	28.8 (40/139)
	38 歳超	5.7 (3/53)	26.2 (38/145)	6.8 (4/59)	27.3 (41/150)
罹患期間 ^{a)}	4.55 年以下	7.1 (5/70)	26.3 (35/133)	6.7 (5/75)	28.2 (40/142)
	4.55 年超	7.7 (5/65)	27.7 (39/141)	10.1 (7/69)	27.9 (41/147)
病型	左側大腸炎型	2.5 (2/81)	26.1 (42/161)	4.4 (4/90)	26.7 (46/172)
	全大腸炎型	14.9 (7/47)	22.8 (21/92)	14.9 (7/47)	23.7 (22/93)
	直腸炎型	16.7 (1/6)	57.9 (11/19)	16.7 (1/6)	59.1 (13/22)
ベースライン時の MMS	4~6	6.3 (3/48)	39.8 (39/98)	8.8 (5/57)	40.7 (46/113)
	7~9	8.0 (7/87)	19.9 (35/176)	8.0 (7/87)	19.9 (35/176)
ベースライン時の経口副腎皮質ステロイド使用	なし	3.2 (3/95)	25.1 (47/187)	4.9 (5/102)	26.0 (51/196)
	あり	17.5 (7/40)	31.0 (27/87)	16.7 (7/42)	32.3 (30/93)
生物学的製剤又は JAK 阻害剤の使用歴	なし	9.7 (9/93)	30.9 (60/194)	9.1 (9/99)	32.2 (66/205)
	あり	2.4 (1/42)	17.5 (14/80)	6.7 (3/45)	17.9 (15/84)

割合% (達成例数/評価例数)、欠測は未達成として補完

a) 中央値で区分

表 56 主な被験者背景別の 12 週時の臨床的寛解達成割合
(302 試験、FAS with MMS 5 to 9 及び FAS)

患者背景		FAS with MMS 5 to 9		FAS	
		プラセボ群 (112 例)	本薬 2 mg 群 (222 例)	プラセボ群 (116 例)	本薬 2 mg 群 (238 例)
性	男性	11.4 (8/70)	24.0 (30/125)	11.0 (8/73)	25.9 (35/135)
	女性	21.4 (9/42)	25.8 (25/97)	20.9 (9/43)	26.2 (27/103)
年齢 ^{a)}	38 歳以下	19.6 (11/56)	27.6 (32/116)	18.6 (11/59)	29.4 (37/126)
	38 歳超	10.7 (6/56)	21.7 (23/106)	10.5 (6/57)	22.3 (25/112)
罹患期間 ^{a)}	4.72 年以下	11.3 (6/53)	29.5 (33/112)	10.5 (6/57)	30.0 (36/120)
	4.72 年超	18.6 (11/59)	20.0 (22/110)	18.6 (11/59)	22.0 (26/118)
病型	左側大腸炎型	19.7 (12/61)	26.7 (36/135)	19.0 (12/63)	28.1 (41/146)
	全大腸炎型	12.5 (5/40)	21.3 (16/75)	12.2 (5/41)	20.8 (16/77)
	直腸炎型	0.0 (0/11)	25.0 (3/12)	0.0 (0/12)	33.3 (5/15)
ベースライン時の MMS	4～6	22.4 (11/49)	32.3 (30/93)	20.8 (11/53)	33.9 (37/109)
	7～9	9.5 (6/63)	19.4 (25/129)	9.5 (6/63)	19.4 (25/129)
ベースライン時の 経口副腎皮質ステロイド使用	なし	12.5 (10/80)	23.5 (38/162)	12.2 (10/82)	24.9 (43/173)
	あり	21.9 (7/32)	28.3 (17/60)	20.6 (7/34)	29.2 (19/65)
生物学的製剤又は JAK 阻害剤 の使用歴	なし	16.2 (12/74)	27.7 (41/148)	15.6 (12/77)	28.9 (46/159)
	あり	13.2 (5/38)	18.9 (14/74)	12.8 (5/39)	20.3 (16/79)

割合% (達成例数/評価例数)、欠測は未達成として補完

a) 中央値で区分

機構は、7.R.2.2.1～7.R.2.2.2 を踏まえ、導入期の本薬の有効性について以下のように考える。

301 試験及び 302 試験の結果は以下のとおりであったことを考慮すると、既存治療で効果不十分な中等度から重症の UC 患者において本薬は臨床的意義のある導入期の有効性が示され、日本人患者においても本薬の導入期の有効性は期待できると判断した。

- 301 試験及び 302 試験において、UC の有効性評価指標として確立している主要評価項目である「12 週時の臨床的寛解達成割合」について、FAS with MMS 5 to 9 を対象とした解析で本薬 2 mg 群とプラセボ群の比較で統計学的に有意な差が認められたこと (表 38 及び表 42)
- 主要評価項目の結果は、FAS を対象とした解析でも FAS with MMS 5 to 9 を対象とした解析と同様の傾向が示されたこと (表 51 及び表 52)
- 臨床的に重要と考えられる主な副次評価項目の結果 FAS with MMS 5 to 9 及び FAS を対象とした解析の両方で主要評価項目の結果の臨床的意義を支持する成績が認められたこと、被験者背景別の結果についても、症例数が少ない検討もあり解釈に限界はあるものの、どの集団でも全体集団の結果と同様の傾向を示したこと (表 53、表 54、表 55 及び表 56)
- 302 試験の日本人集団においても、本薬 2 mg 群でプラセボ群よりも臨床的寛解達成割合が高く、全体集団の結果と一貫した成績が得られたこと (表 52)

7.R.2.3 維持期について

7.R.2.3.1 主要評価項目及び主な副次評価項目の結果について

申請者は、301 試験の維持期及び 308 試験の主要評価項目と主な副次評価項目の結果について、以下のように説明している。

301 試験の主要評価項目である「52 週時の臨床的寛解達成割合」(FAS with MMS 5 to 9) の結果は表 38 のとおりであり、本薬 2 mg 群とプラセボ群の比較で統計学的に有意な差が認められた。また、FAS における 52 週時の臨床的寛解達成割合は表 57 のとおりであり、FAS with MMS 5 to 9 と同様の傾向が認められた。国内試験である 308 試験の FAS における主要評価項目の結果は表 57 のとおりであり、301 試験と同様の傾向が認められた。

表 57 301 試験及び 308 試験の主要評価項目の結果
(301 試験<維持期> : FAS with MMS 5 to 9 及び FAS、308 試験 : FAS)

	301 試験				308 試験	
	FAS with MMS 5 to 9		FAS		FAS	
	プラセボ群 (135 例)	本薬 2 mg 群 (274 例)	プラセボ群 (144 例)	本薬 2 mg 群 (289 例)	プラセボ群 (14 例)	本薬 2mg 群 (28 例)
52 週 ^{a)} 時の臨床的寛解 達成割合 % (例数)	6.7 (9)	32.1 (88)	7.6 (11)	32.5 (94)	7.1 (1)	25.0 (7)
群間差% [95%信頼区間] ^{b)}	25.39 [18.42, 32.36]		24.84 [17.93, 31.76]		17.86 [-3.10, 38.82]	

欠測は未達成として補完

a) 308 試験 (40 週) は 302 試験 (12 週) と合わせて 52 週時の評価が行われた。

b) 301 試験は、生物学的製剤又は JAK 阻害剤の治療歴 (あり、なし)、ベースライン時のステロイド使用 (あり、なし)、ベースライン時の MMS (4~6、7~9) を層別因子とした MH 推定量により算出。308 試験は Wald 信頼区間として算出。

301 試験及び 308 試験の主な副次評価項目の結果は表 58 のとおりであり、301 試験では FAS with MMS 5 to 9 を対象とした解析結果でいずれの評価項目においても、プラセボ群に比べて本薬 2 mg 群で達成割合が高い傾向が認められ、FAS を対象とした解析結果も同様であった。また、308 試験における FAS の結果は、301 試験の結果と同様の傾向が認められた。

表 58 301 試験及び 308 試験の主な副次評価項目の結果
(301 試験<維持期> : FAS with MMS 5 to 9 及び FAS 集団、308 試験 : FAS)

		301 試験		308 試験	
		プラセボ群	本薬 2 mg 群	プラセボ群	本薬 2 mg 群
52 週 ^{a)} 時の内視鏡的改善達成割合					
FAS with MMS 5 to 9	達成割合	10.4 (14/135)	37.2 (104/274)	-	-
	群間差 [95%信頼区間] ^{b)}	26.69 [18.99, 34.39]		-	
FAS	達成割合	13.2 (19/144)	39.1 (113/289)	7.1 (1/14)	35.7 (10/28)
	群間差 [95%信頼区間] ^{b)}	25.85 [18.07, 33.62]		28.57 [6.28, 50.86]	
52 週 ^{a)} 時の症状的寛解達成割合					
FAS with MMS 5 to 9	達成割合	18.5 (25/135)	43.4 (119/274)	-	-
	群間差 [95%信頼区間] ^{b)}	24.89 [16.17, 33.60]		-	
FAS	達成割合	19.4 (28/144)	43.9 (127/289)	7.1 (1/14)	39.3 (11/28)
	群間差 [95%信頼区間] ^{b)}	24.46 [15.91, 33.02]		32.14 [9.58, 54.71]	
52 週 ^{a)} 時の粘膜治癒達成割合					
FAS with MMS 5 to 9	達成割合	8.1 (11/135)	26.6 (73/274)	-	-
	群間差 [95%信頼区間] ^{b)}	18.39 [11.39, 25.39]		-	
FAS	達成割合	10.4 (15/144)	27.3 (79/289)	7.1 (1/14)	28.6 (8/28)
	群間差 [95%信頼区間] ^{b)}	16.93 [9.77, 24.09]		21.43 [-0.07, 42.92]	

割合% (達成例数/評価例数)、- : 該当なし、欠測は未達成として補完

a) 308 試験 (40 週) は 302 試験 (12 週) と合わせて 52 週時の評価が行われた。

b) 301 試験は、生物学的製剤又は JAK 阻害剤の治療歴 (あり、なし)、ベースライン時のステロイド使用 (あり、なし)、ベースライン時の MMS (4~6、7~9) を層別因子とした MH 推定量により算出。308 試験は Wald 信頼区間として算出。

以上より、301 試験の維持期 (52 週) における主要評価項目及び主な副次評価項目の結果から、中等症から重症の UC 患者において本薬を継続投与した際の有効性が示され、301 試験及び 308 試験の結果の比較から、中等症から重症の日本人の UC 患者においても本薬の維持期の有効性は期待できる。

7.R.2.3.2 患者背景別の維持期の有効性について

申請者は、301 試験の維持期に関する患者背景別の有効性について、以下のように説明している。

301 試験における主な患者背景別の「52 週時の臨床的寛解達成割合」は表 59 のとおりであり、一部の部分集団は症例数が限られるものの、いずれの集団においても本薬 2 mg 群はプラセボ群と比べて高い傾向が認められた。

表 59 主な被験者背景別の 52 週時の臨床的寛解達成割合
(301 試験<維持期>、FAS with MMS 5 to 9 及び FAS)

患者背景		FAS with MMS 5 to 9		FAS	
		プラセボ群 (135 例)	本薬 2 mg 群 (274 例)	プラセボ群 (144 例)	本薬 2 mg 群 (289 例)
性	男性	6.3 (5/80)	28.5 (41/144)	8.0 (7/88)	27.6 (42/152)
	女性	7.3 (4/55)	36.2 (47/130)	7.1 (4/56)	38.0 (52/137)
年齢 ^{a)}	38 歳以下	8.5 (7/82)	25.6 (33/129)	9.4 (8/85)	25.2 (35/139)
	38 歳超	3.8 (2/53)	37.9 (55/145)	5.1 (3/59)	39.3 (59/150)
罹患期間 ^{a)}	4.55 年以下	8.6 (6/70)	30.8 (41/133)	9.3 (7/75)	31.0 (44/142)
	4.55 年超	4.6 (3/65)	33.3 (47/141)	5.8 (4/69)	34.0 (50/147)
病型	左側大腸炎型	3.7 (3/81)	36.0 (58/161)	5.6 (5/90)	34.9 (60/172)
	全大腸炎型	8.5 (4/47)	21.7 (20/92)	8.5 (4/47)	22.6 (21/93)
	直腸炎型	33.3 (2/6)	52.6 (10/19)	33.3 (2/6)	59.1 (13/22)
ベースライン時の MMS	4～6	6.3 (3/48)	39.8 (39/98)	8.8 (5/57)	39.8 (45/113)
	7～9	6.9 (6/87)	27.8 (49/176)	6.9 (6/87)	27.8 (49/176)
ベースライン時の 経口副腎皮質ステロイド使用	なし	6.3 (6/95)	32.6 (61/187)	6.9 (7/102)	33.2 (65/196)
	あり	7.5 (3/40)	31.0 (27/87)	9.5 (4/42)	31.2 (29/93)
生物学的製剤又は JAK 阻害剤 の使用歴	なし	7.5 (7/93)	36.6 (71/194)	8.1 (8/99)	36.6 (75/205)
	あり	4.8 (2/42)	21.3 (17/80)	6.7 (3/45)	22.6 (19/84)

割合% (達成例数/評価例数)、欠測は未達成として補完

a) 中央値で区分

機構は、7.R.2.3.1～7.R.2.3.2 を踏まえ、維持期の本薬の有効性について、以下のように考える。

301 試験及び 308 試験の結果は以下のとおりであったことを考慮すると、中等度から重症の UC 患者において本薬は臨床的意義のある維持期の有効性が示し、日本人患者においても本薬の維持期の有効性は期待できると判断した。

- 301 試験の主要評価項目とされた FAS with MMS 5 to 9 における「52 週時の臨床的寛解達成割合」について、本薬 2 mg 群とプラセボ群の比較で統計学的に有意な差が認められたこと (表 38)
- 301 試験の FAS with MMS 5 to 9 における主な副次評価項目の結果は、主要評価項目と同様の傾向を示し、主要評価項目結果の臨床的意義を支持する成績が得られたこと (表 58)
- FAS における主要評価項目及び主な副次評価項目の結果は、いずれも FAS with MMS 5 to 9 と同様であり、FAS with MMS 5 to 9 の結果を支持していたこと (表 57 及び表 58)
- 被験者背景別の結果について、一部の部分集団は症例数が少なく解釈に限界はあるものの、いずれの部分集団でも全体集団の有効性と同様の傾向が認められたこと (表 59)
- 試験間の比較であり評価に限界があるものの、308 試験の主要評価項目及び主な副次評価項目の結果のいずれにおいても、301 試験と同様の傾向が認められていること (表 57 及び表 58)

7.R.3 安全性について

機構は、7.R.3.1～7.R.3.5 の検討から、「徐脈及び心伝導異常」、「黄斑浮腫」、「肝機能障害」、「リンパ球数の減少及び感染症」、「進行性多巣性白質脳症」、「可逆性後白質脳症症候群」及び「悪性腫瘍」に関する注意喚起が必要と考える。その上で、本薬についての十分な知識と UC に関する十分な知識・経験をもつ医師が使用するのであれば、本薬の安全性は管理可能であり、認められた有効性を考慮すれば、臨床的に許容可能と考える。

7.R.3.1 導入期について

申請者は 301 試験 (12 週まで) 及び 302 試験における導入期の安全性について、以下のように説明している。

301 試験 (12 週まで) 及び 302 試験の有害事象等の発現状況は表 60 のとおりであり、有害事象の発現割合は 301 試験ではプラセボ群に比べて本薬 2 mg 群で高かったが、302 試験では同程度であった。副作用の発現割合はいずれの試験もプラセボ群に比べて本薬 2 mg 群で高かったが、本薬 2 mg 群で重篤な副作用は認められず、本薬の忍容性に問題はなく臨床的に問題となるような傾向は認められなかった。投与中止に至った有害事象の発現割合は、301 試験ではプラセボ群と本薬 2 mg 群は同程度であったが、302 試験ではプラセボ群に比べて本薬 2 mg 群でやや高かった。本薬 2 mg 群で 2 例以上に認められた投与中止に至った副作用は洞性徐脈 (2 例) であり、転帰は回復であった。徐脈を含む心臓への影響については、7.R.3.4.1 で別途説明する。日本人集団においては、症例数が限られているものの、全体集団と比較して特段問題となる傾向は認められなかった。

表 60 有害事象及び副作用の概要 (301 試験 (12 週まで) 及び 302 試験、安全性解析対象集団)

	301 試験 (12 週まで)		302 試験			
	プラセボ群 (144 例)	本薬 2 mg 群 (289 例)	全体集団		日本人集団	
			プラセボ群 (116 例)	本薬 2 mg 群 (238 例)	プラセボ群 (16 例)	本薬 2 mg 群 (32 例)
全有害事象	37.5 (54)	50.2 (145)	46.6 (54)	47.1 (112)	56.3 (9)	59.4 (19)
全副作用	5.6 (8)	11.4 (33)	6.9 (8)	12.6 (30)	12.5 (2)	18.8 (6)
重篤な有害事象	2.1 (3)	2.4 (7)	1.7 (2)	2.5 (6)	0	0
重篤な副作用	0.7 (1)	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	3.5 (5)	2.4 (7)	0.9 (1)	5.5 (13)	0	3.1 (1)
投与中止に至った副作用	1.4 (2)	1.7 (5)	0	2.9 (7)	0	3.1 (1)
各試験の全体集団のいずれかの群に 5%以上に認められた有害事象						
頭痛	4.9 (7)	5.5 (16)	1.7 (2)	4.6 (11)	6.3 (1)	3.1 (1)
貧血	6.3 (9)	5.2 (15)	6.9 (8)	5.9 (14)	6.3 (1)	0

発現割合% (例数)、MedDRA/J ver.24.1

機構は、301 試験 (12 週まで) 及び 302 試験における有害事象等の発現状況から、中等症から重症の UC 患者での導入期における本薬の忍容性の観点からは、臨床的に大きな問題はないと考える。日本人集団において全体集団と比べ臨床的に異なるような安全性上の問題点は認められていないことから、安全性は全体集団から適切と判断される方法により管理可能と考える。なお、本薬 2 mg 群で投与中止に至った洞性徐脈を含む心臓への影響や、その他の注目すべき有害事象については 7.R.3.4 で引き続き検討する。

7.R.3.2 維持期について

申請者は、維持期の安全性について、以下のように説明している。

301 試験 (13~52 週) 及び 308 試験の有害事象等の発現状況の概要は表 61 のとおりであり、有害事象の発現割合は 301 試験の本薬 2 mg 群でプラセボ群と比較し高かったものの、重篤な有害事象の発現割合は、いずれの群も同程度であった。副作用の発現割合は 301 試験 (13~52 週) ではプラセボ群と本薬 2 mg 群で大きな違いはなく、308 試験ではプラセボ群に比べて本薬 2 mg 群で高かったが、複数例で認められた副作用はなく (7.2.3 参照)、本薬の忍容性に問題はないと考える。

表 61 有害事象及び副作用の概要
(301 試験 (13～52 週) 及び 308 試験、安全性解析対象集団)

	301 試験 (13～52 週)		308 試験	
	プラセボ群 (126 例)	本薬 2mg 群 (266 例)	プラセボ群 (14 例)	本薬 2mg 群 (28 例)
全有害事象	34.9 (44)	51.1 (136)	57.1 (8)	57.1 (16)
全副作用	4.8 (6)	5.6 (15)	0	10.7 (3)
重篤な有害事象	4.0 (5)	4.5 (12)	7.1 (1)	3.6 (1)
重篤な副作用	0	0.4 (1)	0	3.6 (1)
投与中止に至った有害事象	0.8 (1)	1.9 (5)	7.1 (1)	0
投与中止に至った副作用	0	0.8 (2)	0	0
301 試験 (13～52 週) のいずれかの群で 5%以上又は 308 試験のいずれかの群で 2 例以上認められた有害事象				
潰瘍性大腸炎	7.1 (9)	5.6 (15)	7.1 (1)	7.1 (2)
頭痛	0.8 (1)	3.4 (9)	14.3 (2)	14.3 (4)
貧血	5.6 (7)	3.4 (9)	7.1 (1)	0
発熱	2.4 (3)	2.3 (6)	14.3 (2)	10.7 (3)
ワクチン接種部位疼痛	0	0.8 (2)	0	7.1 (2)
倦怠感	0	0	0	10.7 (3)

発現割合% (例数) 、MedDRA/J ver.24.1

機構は、以下のように考える。

301 試験 (13～52 週) において、プラセボ群と比較して、本薬 2mg 群で「頭痛」の発現割合が高い傾向にあるもののいずれも非重篤であった。他の事象も含めた 301 試験 (13～52 週) 及び 308 試験における有害事象等の発現状況から、中等症から重症の UC 患者での維持期における本薬の忍容性の観点からは、申請者の説明のとおり臨床的に大きな問題はないと考える。また、日本人患者を対象とした 308 試験において、外国人患者を対象とした 301 試験 (13～52 週) と比べ臨床的に異なるような安全性上の問題点は認められていないことから、日本人患者に本薬を投与した際の安全性は、日本人で特別な配慮をすることなく 301 試験及び 308 試験の成績等から適切と判断される方法により管理可能と考える。

7.R.3.3 投与期間別の安全性について

申請者は、本薬の投与期間別の安全性について、以下のように説明している。

301 試験、302 試験、長期継続投与試験 (303 試験) 及び 308 試験の安全性解析対象集団を併合し、時期別の有害事象の状況について検討した (表 62)。有害事象の単位期間 (60 週までは 12 週ごと、60 週以降は 48 週ごと) あたりの発現割合は、60～108 週でやや高かったが、COVID-19 流行が影響した可能性が考えられる。その他の単位期間については有害事象の発現状況に大きな変動はなく、投与期間の長期化に伴って本薬のリスクが高まる傾向は認められなかった。

表 62 本薬の時期別の有害事象の発現状況 (301、302、303 及び 308 試験、安全性解析対象集団)

	0～12 週 (742 例)	12～24 週 (701 例)	24～36 週 (651 例)	36～48 週 (601 例)	48～60 週 (566 例)	60～108 週 (526 例)	108～156 週 (380 例)	156 週～ (100 例)	全期間 (742 例)
全有害事象	48.2 (358)	38.2 (268)	32.9 (214)	28.5 (171)	30.0 (170)	58.7 (309)	33.9 (129)	23.0 (23)	84.8 (629)
全副作用	14.7 (109)	10.7 (75)	7.5 (49)	6.2 (37)	7.2 (41)	19.8 (104)	8.2 (31)	6.0 (6)	37.2 (276)
重篤な有害事象	2.2 (16)	2.4 (17)	2.3 (15)	1.3 (8)	1.1 (6)	6.7 (35)	3.7 (14)	1.0 (1)	13.7 (102)
重篤な副作用	0	0.3 (2)	0	0	0	0.6 (3)	0.8 (3)	0	1.1 (8)
投与中止に至った有害事象	3.1 (23)	1.7 (12)	1.2 (8)	1.5 (9)	1.2 (7)	5.9 (31)	2.9 (11)	0	13.5 (100)
投与中止に至った副作用	1.9 (14)	0.6 (4)	0.6 (4)	0.5 (3)	0	2.1 (11)	0.5 (2)	0	5.0 (37)
全期間に 5%以上に認められた有害事象									
潰瘍性大腸炎	2.6 (19)	4.0 (28)	3.4 (22)	4.5 (27)	3.2 (18)	14.3 (75)	5.5 (21)	1.0 (1)	23.7 (176)
COVID-19	2.0 (15)	2.7 (19)	3.4 (22)	2.7 (16)	2.7 (15)	11.4 (60)	3.4 (13)	0	20.2 (150)
リンパ球減少症	2.3 (17)	3.7 (26)	2.9 (19)	2.2 (13)	2.5 (14)	10.5 (55)	3.2 (12)	4.0 (4)	14.2 (105)
リンパ球数減少	1.6 (12)	2.4 (17)	2.5 (16)	1.3 (8)	1.2 (7)	5.9 (31)	1.8 (7)	1.0 (1)	9.6 (71)
貧血	4.7 (35)	1.7 (12)	0.8 (5)	1.2 (7)	1.1 (6)	2.1 (11)	0.8 (3)	0	8.9 (66)
頭痛	4.4 (33)	1.9 (13)	1.4 (9)	1.7 (10)	1.4 (8)	1.0 (5)	1.1 (4)	0	8.4 (62)
発熱	2.8 (21)	1.3 (9)	0.8 (5)	0.3 (2)	0.7 (4)	1.1 (6)	0	1.0 (1)	5.8 (43)
関節痛	1.8 (13)	1.6 (11)	0.6 (4)	0.7 (4)	0	1.5 (8)	1.3 (5)	2.0 (2)	5.7 (42)

MedDRA/J ver. 25.1、発現割合% (例数) 、

機構は、本薬の時期別の有害事象等の発現状況から、単位期間あたりの有害事象の発現割合に臨床
上問題となるような懸念は認められておらず、本薬の投与期間の長期化に安全性上の特段の問題はな
いと考えます。

7.R.3.4 注目すべき有害事象について

申請者は、本薬の作用機序、非臨床試験、臨床試験及び海外の市販後データから特に注目すべき有害
事象として、「徐脈不整脈、房室伝導遅延、QT 延長及び高血圧」、「黄斑浮腫」、「肝機能障害」、「リ
ンパ球数等の減少及び感染症」、「進行性多巣性白質脳症 (PML)」、「可逆性後白質脳症症候群 (PRES)」、
「悪性腫瘍」、「呼吸器関連事象」及び「血栓塞栓症」を挙げて安全性等を検討している。各事象の検
討では、表 63 の併合解析集団が検討に用いられた。

表 63 安全性解析対象集団の構成

解析対象集団	臨床試験
Pivotal UC Pool	APD334-301 試験、APD334-302 試験
All UC Pool	APD334-003 試験、APD334-301 試験、APD334-302 試験、APD334-005 試験、APD334-303 試験、ES101002 試験 ^{a)}

a) ES101002 試験：中国、台湾及び韓国で実施中の中等症から重症の UC 患者を対象とした第 III 相試験。

7.R.3.4.1 心臓への影響について

申請者は、心臓への影響について、以下のように説明している。

本薬が作用する S1P 受容体は、心臓の心房筋細胞、中隔筋細胞、心室筋細胞、心臓血管内皮細
胞、血管平滑筋細胞等にも発現しており、本薬が心拍数及び刺激伝導系に影響する可能性がある。また、
S1P 受容体調節薬の長期投与による血圧上昇はクラスエフェクトの一つとされている (Drugs 2021; 81:
207-31)。以上より、注目すべき事象として、徐脈不整脈、房室伝導遅延、QT 延長及び高血圧について、
初回投与時の心臓モニタリングが実施された Pivotal UC Pool の結果をもとに検討した。

Pivotal UC Pool に含まれる 301 試験及び 302 試験における心疾患関連の除外基準は表 64 のとおりであ
る。

表 64 301 試験及び 302 試験の心疾患関連の除外基準

- スクリーニング 6 カ月以内に心筋梗塞、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 - ペースメーカーを装着していない第二度房室ブロック、第三度房室ブロック、洞不全症候群又は 3 秒を超える洞停止のある患者 - 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 - スクリーニング時の安静時脈拍数が 50 bpm 未満、収縮期血圧 90 mmHg 未満又は拡張期血圧 55 mmHg 未満の患者 - スクリーニング時の ECG にて PR 間隔 200 ms 超、又は QTcF 延長が認められる患者（男性は 450 ms 以上、女性は 470 ms 以上） - 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
--

心臓モニタリングについて、301 試験及び 302 試験では、全被験者を対象に治験薬初回投与時（治験薬投与を中断した場合の投与再開時も含む）に、投与 4 時間後まで毎時バイタルサインの測定、並びに投与後 4 時間経過時点では ECG を実施する規定とした。その上で、投与後 4 時間経過時点で下記基準が達成されない場合は心臓モニタリングを継続することとした。

- 心拍数が 50 bpm 以上であること、又はベースライン（投与前）から 10 bpm 超の低下がないこと
- II 度以上の房室ブロックが認められていないこと
- 心疾患関連症状（胸痛、浮動性めまい、動悸、頭部ふらふら感、息切れ、失神等）がないこと

① 徐脈不整脈及び房室伝導遅延について

Pivotal UC Pool において、徐脈不整脈及び房室伝導遅延に関連する有害事象（MedDRA/J SOC「心臓障害」）の発現状況は表 65 のとおりであった。

表 65 いずれかの群で 2 例以上に認められた徐脈不整脈及び房室伝導遅延に関連する有害事象（Pivotal UC Pool）

事象名	プラセボ群 (260 例)	本薬 2 mg 群 (527 例)
総曝露期間 (人年)	103.0	265.6
徐脈不整脈及び房室伝導遅延に関連する全事象	1.5 (4) [0.04]	4.0 (21) [0.08]
徐脈	0	0.9 (5) [0.02]
洞性徐脈	0	0.8 (4) [0.01]
頻脈	1.2 (3) [0.03]	0.8 (4) [0.01]
I 度房室ブロック	0	0.4 (2) [<0.01]
動悸	0.4 (1) [<0.01]	0.4 (2) [<0.01]

発現割合% (例数) [曝露期間で調整した 1 人年あたりの例数]、MedDRA/J ver. 24.1

徐脈不整脈及び房室伝導遅延に関連する重篤な有害事象は、本薬 2 mg 群で 0.2% (1/527 例：冠動脈疾患) に認められたが、当該事象は副作用と判断されなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬 2 mg 群で 1.1% (6/527 例：徐脈及び洞性徐脈各 2 例、第一度房室ブロック及び第二度（モービッツ 1 型）房室ブロック各 1 例）に認められた。このうち徐脈及び洞性徐脈各 2 例、並びに第二度（モービッツ 1 型）房室ブロック 1 例は副作用と判断されたが、転帰はいずれも回復であった。徐脈を認めた 2 例で症状（浮動性めまい及び動悸）を伴っていたが、臨床的に重要な事象である失神又は意識消失は認めなかった。

以上より、本薬による徐脈不整脈及び房室伝導遅延が臨床的に問題となる可能性は低いと考える。

② QT 延長について

Pivotal UC Pool において、心電図が評価された症例における QTcF の結果は表 66 のとおりであった。

QTcF が 480 ms 超、並びにベースラインから 30 ms 超及び 60 ms 超であった患者の割合は、いずれの時点においてもプラセボ群と本薬 2 mg 群で概ね同様であった。

表 66 QTcF の推移 (Pivotal UC Pool)

QTcF (ms)	プラセボ群	本薬 2 mg 群
ベースライン		
≥450 (男性)、≥470 (女性)	0.8 (2/256)	1.0 (5/518)
> 480 ms	0	0.2 (1/518)
初回投与 1 日目		
≥450 (男性)、≥470 (女性)	0.4 (1/250)	1.6 (8/502)
> 480 ms	0.4 (1/250)	0.2 (1/502)
ベースラインから 30 ms 超	2.4 (6/250)	3.8 (19/502)
ベースラインから 60 ms 超	0	0
初回投与 2 日目		
≥450 (男性)、≥470 (女性)	0	0
> 480 ms	0	0
ベースラインから 30 ms 超	100 (1/1)	0
ベースラインから 60 ms 超	0	0
12 週時		
≥450 (男性)、≥470 (女性)	0.4 (1/229)	0.6 (3/491)
> 480 ms	0	0
ベースラインから 30 ms 超	6.1 (14/229)	5.9 (29/491)
ベースラインから 60 ms 超	0	0
52 週時		
≥450 (男性)、≥470 (女性)	0	1.3 (2/150)
> 480 ms	0	0
ベースラインから 30 ms 超	5.3 (2/38)	6.7 (10/150)
ベースラインから 60 ms 超	0	0

割合% (例数/評価例数)

QT 延長に関連する重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象 (MedDRA/J SMQ「トルサード ドポアント/QT 延長」) は認められなかった。

以上より、本薬による QT 延長が臨床的に問題となる可能性は低いと考える。

③ 高血圧について

Pivotal UC Pool における、本薬の長期投与による血圧の変動は表 67 のとおりであり、本薬 2 mg 群でプラセボ群と比較し、臨床的に問題となる差異は認められなかった。

表 67 長期投与時の血圧の変動 (Pivotal UC Pool)

		プラセボ群 (260 例)	本薬 2 mg 群 (527 例)
収縮期血圧 (mmHg)	ベースライン	121.3±13.1	120.7±12.5
	52 週時	122.5±9.6	122.9±12.1
	ベースラインからの変化量	1.3±9.2	2.2±11.1
拡張期血圧 (mmHg)	ベースライン	77.2±9.6	75.8±8.5
	52 週時	76.1±7.8	76.4±8.5
	ベースラインからの変化量	-0.8±8.5	0.4±8.5

平均値±標準偏差

Pivotal UC Pool において、高血圧に関連する有害事象 (MedDRA/J SOC「血管障害」) の発現状況は表 68 のとおりであった。

表 68 いずれかの群で 2 例以上に認められた高血圧に関連する有害事象 (Pivotal UC Pool)

事象名	プラセボ群 (260 例)	本薬 2 mg 群 (527 例)
総曝露期間 (人年)	103.0	265.6
高血圧に関連する全事象	1.5 (4) [0.04]	3.2 (17) [0.06]
高血圧	0.8 (2) [0.02]	2.1 (11) [0.04]
静脈瘤	0	0.4 (2) [<0.01]

発現割合% (例数) [曝露期間で調整した 1 人年あたりの例数]、MedDRA/J ver. 24.1

高血圧に関連する重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象はいずれの群においても認められなかった。

以上より、本薬 2 mg 群でプラセボ群と比較し、高血圧を認めた割合が高かったものの、いずれも非重篤であり、本薬による高血圧が臨床的に問題となる可能性は低いと考える。

④ 心臓モニタリングの結果について

Pivotal UC Pool において、初回投与時の心臓モニタリング (心拍数及び血圧) の結果は、表 69 及び表 70 のとおりであり、プラセボ群と比較して、本薬 2 mg 群で心拍数がベースラインからやや低下する傾向が認められたが、臨床的に問題となる変化ではないと考えた。初回投与後の収縮期及び拡張期血圧はいずれの時点においてもベースラインからの変化量はわずかであり、本薬 2 mg 群でプラセボ群と比較し、臨床的に問題となる差異はないと考えた。

表 69 初回投与時の心拍数の推移 (Pivotal UC Pool)

		プラセボ群 (260 例)	本薬 2 mg 群 (527 例)
心拍数 (bpm)	ベースライン	75.5±10.2	74.1±10.9
	1 時間後	75.3±11.0	69.4±11.0
	ベースラインからの変化量	-0.2±7.1	-4.8±9.0
	2 時間後	75.8±11.1	67.0±10.3
	ベースラインからの変化量	0.3±7.4	-7.2±9.4
	3 時間後	76.0±11.1	67.0±10.2
	ベースラインからの変化量	0.4±7.9	-7.2±9.0
	4 時間後	75.8±10.2	67.3±10.0
	ベースラインからの変化量	0.2±7.9	-6.7±8.6

平均値±標準偏差

表 70 初回投与時の血圧の推移 (Pivotal UC Pool)

		プラセボ群 (260 例)	本薬 2 mg 群 (527 例)
収縮期血圧 (mmHg)	ベースライン	121.3±13.1	120.7±12.5
	1 時間後	119.2±13.0	119.3±12.8
	ベースラインからの変化量	-2.1±8.9	-1.4±9.2
	2 時間後	120.7±12.8	118.5±12.9
	ベースラインからの変化量	-0.6±9.8	-2.2±10.0
	3 時間後	119.7±13.0	119.0±12.8
拡張期血圧 (mmHg)	ベースライン	77.2±9.6	75.8±8.5
	1 時間後	75.7±9.2	73.3±8.8
	ベースラインからの変化量	-1.5±6.7	-2.5±7.0
	2 時間後	75.8±9.0	71.8±8.9
	ベースラインからの変化量	-1.4±7.6	-3.9±8.0
	3 時間後	75.6±9.0	72.4±8.9
	ベースラインからの変化量	-1.6±7.3	-3.4±8.0
	4 時間後	76.7±8.7	73.1±8.3
	ベースラインからの変化量	-0.5±7.1	-2.7±7.3

平均値±標準偏差

Pivotal UC Pool において心臓モニタリングを延長した被験者の割合はプラセボ群 0.4% (1/260 例)、本薬 2 mg 群 4.0% (21/527 例) であった。また、治験薬の初回投与後の心拍数が 50 bpm 未満であった被験者の割合は本薬 2 mg 群で 2.7% (14/527 例) であり、プラセボ群での 0.8% (2/260 例) より高かったものの、第 2 日以降に心拍数が 50 bpm 未満であった被験者は本薬 2 mg 群の 2 例のみであり、いずれの時点でも心拍数が 40 bpm 未満に低下した被験者は認められなかった。

以上より、心臓モニタリングの結果から、臨床的に問題となる心拍数や血圧の変化は認められていないと判断した。

上記①～④より、本薬 2 mg を投与した臨床試験では、临床上問題となる心拍数の低下や心伝導遅延の発現は認められなかったことから、301 試験及び 302 試験の設定と対応に準じ、適切な対応をとることで本薬のリスクは管理可能と考える。ただし、除外基準のうち、「QTcF 延長が認められる患者（男性は 450 ms 超、女性は 470 ms 超）」について、臨床試験で組み入れられた QT 延長が認められない患者において、本薬投与により臨床的に重要な QT 延長が認められていないことから、それら患者を禁忌とまではする必要がないと考える。また、「スクリーニング時の安静時脈拍数が 50 bpm 未満、収縮期血圧 90 mmHg 未満又は拡張期血圧 55 mmHg 未満の患者」について、臨床試験において本薬投与により心拍数及び血圧に臨床的に問題となる変化は認められなかったことから、それら患者も一律に禁忌とする必要はないと考えるが、本薬の投与前にそれら患者に対する本薬投与開始の是非について、循環器専門医と相談することが適切と考える。したがって、添付文書では以下の点を注意喚起する。

- 301 試験及び 302 試験の心疾患関連の除外基準（表 64）に準じ、本薬の投与を禁忌とする患者を明記する。
- 心拍数減少及び房室伝導遅延は本薬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薬の投与を開始するよう注意喚起する。
- 本薬の投与を開始する前には ECG を実施し、徐脈性不整脈及び房室伝導遅延のリスクが高いと判断された患者での投与開始の是非は循環器を専門とする医師へ相談し、本薬を投与する場合は初回投与時に ECG や心臓モニタリングを実施するよう注意喚起を行う。

さらに、伝導障害を含む徐脈不整脈について、製造販売後調査等で引き続き情報収集し、得られた安全性に係る情報から、本薬のリスクベネフィットバランスへの影響を検討する。

機構は、以下のように考える。

本薬による徐脈性不整脈等のリスクについて、Pivotal UC Pool ではプラセボ群に比べて本薬 2 mg 群で脈拍数がベースラインから低下する傾向が認められたことから、301 試験及び 302 試験で除外されたリスクが高い心関連疾患である「投与開始前 6 カ月以内に心筋梗塞、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」、及び「ペースメーカー植込み術後患者を除くモビッツ 2 型第二度房室ブロック、第三度房室ブロック、洞不全症候群、又は洞房ブロックの既往又は罹患のある患者」への本薬投与は禁忌とするとの申請者の説明は妥当である。また、本薬投与後に徐脈性不整脈に関する徴候又は症状が認められた場合には速やかに医療機関に連絡するよう患者に指導することを注意喚起する必要がある。さらに、そのような連絡を受けた場合は、本薬の投与の中止を指示したり、循環器を専門とする医師と連携して対応する等、適切な処置が行える管理下で本薬を投与するよう添付文書にて注意喚起する必要がある。

QT 延長のリスクについては、臨床試験の結果を踏まえると、本薬の臨床用量において、ベースラインで QTcF 延長が認められない患者（男性は 450 ms 以下、女性は 470 ms 以下）においては、現時点で本

薬による明らかな QT 延長のリスクは認められていないとの申請者の説明は妥当である。一方、試験から除外された「QTcF 延長が認められる患者（男性は 450 ms 超、女性は 470 ms 超）」での QT 延長等のリスクは不明であることから、QT 延長等の心伝導異常や不整脈を含めた心疾患のリスクを有する患者では、本薬投与による有益性と危険性を考慮した上で、循環器専門医とも相談の上で本薬投与の是非を慎重に検討するよう注意喚起する必要がある。また、QT 延長の発現状況について、製造販売後も臨床試験の対象より多様な背景を有する患者での情報も含めて引き続き情報収集して、得られた安全性に係る情報から、適時適切に本薬のリスクベネフィットバランスへの影響を検討する必要がある。

301 試験及び 302 試験で除外された「スクリーニング時の安静時脈拍数が 50 bpm 未満、収縮期血圧 90 mmHg 未満又は拡張期血圧 55 mmHg 未満の患者」についても、本薬投与後の脈拍及び血圧の低下の推移を踏まえると、一律に禁忌とする必要まではないものの、臨床試験において心拍数がベースラインからやや低下する傾向が認められたことは軽視すべきではなく、スクリーニング時の安静時脈拍数が 50 bpm 未満の患者では、本薬投与の可否を慎重に検討するよう注意喚起する必要がある。

心臓モニタリングについて、Pivotal UC Pool の結果及び申請者の説明を踏まえると、本薬の投与開始前にはすべての患者においてバイタルサインの確認及び心電図検査を実施し、投与の開始が可能と判断された患者であっても、特に心拍数低下、心伝導異常や不整脈を含めた心疾患のリスクを有する又はこれらのリスクを有する薬剤を投与中の患者では、初回投与時（休薬後の投与再開時を含む）における心臓モニタリングを臨床試験に準じて実施するよう注意喚起することが適切である。

7.R.3.4.2 黄斑浮腫について

申請者は、黄斑浮腫について、以下のように説明している。

S1P 受容体調節薬は、血管内皮細胞の S1P₁ 受容体に作用することで血管血液網膜関門の機能を低下させ、黄斑浮腫を引き起こす (Eye 2016; 30: 1277-92)。第 III 相試験では、黄斑浮腫または網膜症の病歴を有する患者を除外し、規定の来院時（12 週時、52 週時〈301 試験のみ〉、試験中止時等）及び眼の症状又は事象の発現時に検眼鏡検査及び光干渉断層撮影検査を含む眼科検査を実施し、臨床的に重要な黄斑浮腫が認められた被験者は治験薬の投与を中止すると規定した。

All UC pool において、黄斑浮腫に関連する有害事象⁷²⁾は、301 試験及び 302 試験の本薬 2 mg 群で各 1 例、並びに 302 試験のプラセボ群で 1 例に黄斑浮腫、301 試験でプラセボ群に割り付けられ 303 試験に移行し本薬 2 mg 投与後の 1 例に嚢胞様黄斑浮腫が認められた。いずれも非重篤であり、このうち、301 試験の本薬 2 mg 群の 1 例は副作用と判断され、治験薬の投与が中止された（転帰は回復）。黄斑浮腫又は嚢胞様黄斑浮腫を発症した 4 例は、いずれもベースラインの眼科検査で異常を認めず、4 例中 3 例で投与開始から 4 カ月以内に当該事象を発症した。また、これら 4 例全例で黄斑浮腫に対するリスク因子（脳梗塞の既往、ぶどう膜炎、虹彩毛様体炎、緑内障又は網膜出血）を有していた。

以上を踏まえ、黄斑浮腫の既往又はリスク因子を有する患者では、本薬投与前に眼底検査を含む眼科学的検査を実施し、本薬投与開始 3～4 カ月後に眼科学的検査を実施するよう注意喚起する。また、本薬投与中に黄斑浮腫が疑われる症状が発現した場合は眼科学的検査を実施し、黄斑浮腫が確認された場合には、本薬の投与を中止するなど適切な処置を行うことを添付文書において注意喚起するとともに、製造販売後調査等で引き続き情報収集して、得られた安全性に係る情報から、本薬のリスクベネフィットバランスへの影響を検討する。

⁷²⁾ MedDRA/JPT「黄斑浮腫」のうち、CFT の 40 µm 超の増加または関連する症状もしくは臨床的に重要な他覚的異常所見によって確認された事象と定義

機構は、以下のように考える。

本薬の作用機序も踏まえると、本薬の投与による黄斑浮腫の発現が懸念される。また、臨床試験において、黄斑浮腫の既往又はリスク因子の有無にかかわらず、本薬 2 mg 群では黄斑浮腫の発現が認められている。以上に加え、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、以下を添付文書で注意喚起する必要がある。

- 本薬は黄斑浮腫が発現した際に、十分に対応できる眼科医と連携がとれる場合に使用すること
- 黄斑浮腫の既往又はリスク因子を有する患者（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がある患者等）では黄斑浮腫の有無を確認するため本薬投与開始前に眼底検査を含む眼科学的検査を実施すること
- 黄斑浮腫の既往又はリスク因子の有無に関わらず、本薬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
- 投与中に患者が視覚障害を訴えた場合には速やかに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薬の投与を中止すること

7.R.3.4.3 肝機能障害について

申請者は、肝機能障害について、以下のように説明している。

他の S1P 受容体調節薬の投与により肝酵素上昇が認められていることから、第 III 相試験では、ベースライン時に肝機能検査値（アミノトランスフェラーゼ及びビリルビンを含む）の顕著な上昇が認められた患者は除外した。また、肝機能に関する臨床検査値が以下（表 71）に該当した場合、治験薬の投与を中止した。

表 71 肝機能障害発現時の治験薬中止基準

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • ALT 又は AST が基準値上限の 8 倍超 • ALT 又は AST が基準値上限の 5 倍超が 2 週間以上 • ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍超、かつ総ビリルビン値が基準値上限の 2 倍超又は PT-INR が 1.5 超の場合 • ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍超、かつ疲労、悪心、嘔吐、右上腹部痛、右上腹部圧痛、発熱、発疹又は好酸球増加症（5%超）を呈した場合 |
|---|

All UC Pool における臨床検査（SOC）に分類される肝機能障害関連の有害事象⁷³⁾及び副作用の発現状況は表 72 のとおりであり、有害事象及び副作用の発現割合は、本薬 2 mg 群でプラセボ群よりも高かった。臨床検査（SOC）に分類される肝機能障害関連の重篤な有害事象は、本薬 2 mg 群で 1 例（肝酵素上昇）に認められたものの、副作用とは判断されなかった。治験薬の投与中止に至った臨床検査（SOC）に分類される肝機能障害関連の有害事象は、本薬 2 mg 群で 2 例（ALT 増加及び肝機能検査異常各 1 例）、プラセボ群で 1 例（ALT 増加）に認められた。本薬 2 mg 群の 2 例（ALT 増加及び肝機能検査異常各 1 例）はいずれも副作用と判断され、転帰はいずれも回復であった。

⁷³⁾ MedDRA/J SOC「肝胆道系障害」又は「臨床検査」のうち、PT「ALT 異常」、「ALT 増加」、「AST 異常」、「AST 増加」、「肝酵素異常」、「肝酵素上昇」、「肝機能検査異常」、「肝機能検査値上昇」、「トランスアミナーゼ異常」、「トランスアミナーゼ上昇」に該当する事象

表 72 臨床検査に分類される肝機能障害に関連する有害事象及び副作用の発現状況 (All UC Pool)

	プラセボ群 (322 例)		本薬 2 mg 群 (1,037 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
総曝露期間 (人年)	121.7		1,094.6	
臨床検査に分類される肝機能障害関連の全事象	1.9 (6) [0.05]	0.3 (1) [<0.01]	5.8 (60) [0.06]	3.3 (34) [0.03]
ALT 増加	0.6 (2) [0.02]	0	3.9 (40) [0.04]	2.2 (23) [0.02]
AST 増加	0.9 (3) [0.02]	0	2.4 (25) [0.02]	1.4 (15) [0.01]
肝酵素上昇	0.3 (1) [<0.01]	0.3 (1) [<0.01]	0.9 (9) [<0.01]	0.4 (4) [<0.01]
トランスアミナーゼ上昇	0		0.5 (5) [<0.01]	0.2 (2) [<0.01]
肝機能検査値上昇	0.3 (1) [<0.01]	1.5 (1)	0.2 (2) [<0.01]	0.2 (2) [<0.01]
肝酵素異常	0	0	<0.1 (1) [<0.01]	<0.1 (1) [<0.01]
肝機能検査異常	0	0	<0.1 (1) [<0.01]	<0.1 (1) [<0.01]

発現割合% (例数) [曝露期間で調整した 1 人年あたりの例数]、MedDRA/J ver. 24.1

All UC Pool における肝胆道系障害 (SOC) に関連する有害事象及び副作用の発現状況は表 73 のとおりであり、有害事象及び副作用の発現割合は、本薬 2 mg 群でプラセボ群より高かった。肝胆道系障害 (SOC) に関連する重篤な有害事象は、本薬 2 mg 群で 1 例 (胆石症) 及びプラセボ群で 1 例 (黄疸) にそれぞれ認められ、いずれも副作用とは判断されなかった。治験薬の投与中止に至った肝胆道系障害 (SOC) に関連する有害事象はいずれの投与群でも認められなかった。

表 73 いずれかの群で 2 例以上に認められた肝胆道系障害に関連する有害事象及び副作用の発現状況 (All UC Pool)

	プラセボ群 (322 例)		本薬 2 mg 群 (1,037 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
総曝露期間 (人年)	121.7		1,094.6	
全肝胆道系障害	0.9 (3) [0.02]	0.3 (1) [<0.01]	3.5 (36) [0.03]	1.5 (16) [0.01]
肝機能異常	0	0	0.9 (9) [<0.01]	0.8 (8) [<0.01]
肝障害	0	0	0.6 (6) [<0.01]	0.3 (3) [<0.01]
脂肪肝	0	0	0.4 (4) [<0.01]	0
胆汁うっ滞	0	0	0.3 (3) [<0.01]	0
硬化性胆管炎	0.6 (2) [0.02]	0	0.2 (2) [<0.01]	0
肝嚢胞	0	0	0.2 (2) [<0.01]	0
高トランスアミナー血症	0	0	0.2 (2) [<0.01]	0
肝損傷	0	0	0.2 (2) [<0.01]	0.2 (2) [<0.01]

発現割合% (例数) [曝露期間で調整した 1 人年あたりの例数]、MedDRA/J ver. 24.1

以上を踏まえ、本薬投与開始前に、トランスアミナーゼ及びビリルビンの検査値を確認すること、本薬投与中に定期的な肝機能検査を実施すること、肝機能障害を示唆する症状が発現した場合にも肝機能検査を実施することを添付文書において注意喚起する。また、重大な肝機能障害が確認された場合には、本薬の投与を中止することを添付文書において注意喚起するとともに、製造販売後調査等で引き続き情報収集して、得られた安全性に係る情報から、本薬のリスクベネフィットバランスへの影響を検討する。

機構は、以下のように考える。

All UC Pool において、肝機能障害に関連する有害事象及び副作用の発現割合が、プラセボ群に比べ本薬 2 mg 群で高い傾向が認められており、本薬 2 mg 群で重篤な有害事象が認められたことを踏まえると、本薬投与中に定期的な肝機能検査を実施すること、肝機能障害を示唆する症状が発現した場合にも肝機能検査を実施すること、重大な肝機能障害が確認された場合には本薬の投与を中止することを添付文書において注意喚起することが適切である。また、第 III 相試験では肝機能障害を有する患者は除外されていたことも踏まえると、肝機能障害を有する患者に本薬を申請用法・用量で投与したときに、肝機能障

害がさらに悪化する可能性に十分配慮する必要がある。以上を踏まえ、本薬投与開始前に、トランスアミナーゼ及びビリルビンの検査値を確認して投与の是非を検討すること、及び肝機能障害を有する患者に本薬を投与する場合には、症状が増悪するおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察することを添付文書において注意喚起する必要がある。

7.R.3.4.4 リンパ球数の減少及び感染症について

申請者は、リンパ球数減少及び感染症について、以下のように説明している。

既知の S1P 受容体調整薬と同様に、本薬は薬力学効果によりリンパ球数の減少を引き起こすため、リンパ球数の減少に起因する感染症の発現が懸念される。

301 試験及び 302 試験では、リンパ球数が $200/\text{mm}^3$ 未満に減少が認められた時点で治験薬の投与を中断し、リンパ球数が $500/\text{mm}^3$ を上回るまでリンパ球数を毎週測定すること、リンパ球数が $500/\text{mm}^3$ を上回った場合に治験薬の投与再開を検討することを規定していた。

Pivotal UC Pool では、ベースライン後のいずれかの時点でリンパ球数が $200/\text{mm}^3$ 未満であった被験者の割合は、本薬 2 mg 群 3.5% (18/519 例) であり、プラセボ群では認められなかった。ベースライン後のいずれかの時点でリンパ球数が $200/\text{mm}^3$ 未満であった被験者において、重症感染症⁷⁴⁾ 又は日和見感染症⁷⁵⁾ は認められなかった。

Pivotal UC Pool における感染症に関する有害事象 (MedDRA/J SOC「感染症および寄生虫症」) の発現状況は表 74 のとおりであった。感染症に関する副作用の発現割合は、プラセボ群 1.9% (5/260 例：尿路感染、カンジダ感染、蜂巣炎、結膜炎、帯状疱疹、膿疱性皮疹及び膣感染各 1 例〈重複あり〉) 及び本薬 2 mg 群 0.4% (2/527 例：尿路感染及びウイルス性上気道感染各 1 例) であった。感染症に関する重篤な有害事象は、プラセボ群の 1.9% (5/260 例：COVID-19 肺炎、COVID-19、カンピロバクター感染、蜂巣炎及び腹膜炎各 1 例) 及び本薬 2 mg 群の 0.6% (3/527 例：COVID-19 肺炎、COVID-19 及び細菌性肺炎各 1 例) に認められたが、いずれも副作用とは判断されなかった。治験薬の投与中止に至った感染症に関する有害事象は、プラセボ群の 0.4% (1/260 例：結核) 及び本薬 2 mg 群の 0.4% (2/527 例：COVID-19 及びクロストリジウム・ディフィシレ感染各 1 例) に認められたが、いずれも副作用とは判断されなかった。

⁷⁴⁾ MedDRA/J SOC「感染症および寄生虫症」に該当し、重症度が Grade 3 とされた事象

⁷⁵⁾ MedDRA/J SMQ「日和見感染症 (狭域)」及び PT で進行性多巣性白質脳症に該当する事象

表 74 いずれかの群で 3 例以上に認められた感染症に関する有害事象の発現状況 (Pivotal UC Pool)

事象名	プラセボ群 (260 例)	本薬 2 mg 群 (527 例)
総曝露期間 (人年)	103.0	265.6
全感染症	17.7 (46) [0.52]	18.8 (99) [0.41]
COVID-19	4.6 (12) [0.12]	4.4 (23) [0.09]
尿路感染	1.2 (3) [0.03]	1.9 (10) [0.04]
上咽頭炎	2.3 (6) [0.06]	1.1 (6) [0.02]
ウイルス性気道感染	0.8 (2) [0.02]	1.1 (6) [0.02]
COVID-19 肺炎	0.8 (2) [0.02]	0.9 (5) [0.02]
膀胱炎	0	0.9 (5) [0.02]
上気道感染	1.2 (3) [0.03]	0.9 (5) [0.02]
肛門膿瘍	0	0.6 (3) [0.01]
気管支炎	0	0.6 (3) [0.01]
麦粒腫	0	0.6 (3) [0.01]
口腔ヘルペス	0.4 (1) [<0.01]	0.6 (3) [0.01]
咽頭炎	0	0.6 (3) [0.01]
副鼻腔炎	0.4 (1) [<0.01]	0.6 (3) [0.01]
結膜炎	1.5 (4) [0.04]	0.4 (2) [<0.01]

発現割合 (例数) [曝露期間で調整した 1 人年あたりの例数]、MedDRA/J ver. 24.1

Pivotal UC Pool の結果を踏まえると、本薬 2 mg 群でプラセボ群に比べ感染症の発現割合が高くなる傾向はなく、臨床上問題となるような懸念は認められていないと考える。また、Pivotal UC Pool において、リンパ球数が $200/\text{mm}^3$ 未満になったときに重篤な感染症が発現した被験者は認められず、リンパ球数が $200/\text{mm}^3$ 未満になることで臨床上問題となるような懸念は認められていないことから、添付文書ではリンパ球数の減少について、本薬の休薬及び再開の基準を設定する必要性はないと考える。

他の S1P 受容体調節薬において、水痘又は帯状疱疹の初感染時の重症化に関して注意喚起がされているものの、本薬の臨床試験では投与開始前の水痘・帯状疱疹ワクチン接種を必須としておらず、ワクチン未接種の患者も組入れ可能な計画であったこと、及び All UC Pool において、水痘・帯状疱疹に関連する有害事象⁷⁶⁾は帯状疱疹がプラセボ群 0.9% (3/322 例)、本薬群 0.8% (8/1,037 例)、口腔ヘルペスがプラセボ群 0.3% (1/322 例)、本薬群 0.3% (4/1,037 例)、単純ヘルペスが本薬群 0.1% 未満 (1/1,037 例)、単純ヘルペス髄膜炎が本薬群 0.1% 未満 (1/1,037 例) に認められたものの、認められた水痘・帯状疱疹に関連する有害事象はいずれも軽度又は中等度であり、水痘・帯状疱疹の発現状況に臨床上問題となるような懸念は認められていないことを踏まえると、水痘・帯状疱疹の感染のリスクについて、添付文書での特段の注意喚起は不要と考える。しかしながら、本薬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こと、本薬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、添付文書で感染症について注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

臨床試験では、リンパ球数に関する定期的な検査と、リンパ球数に応じた治験薬の休薬及び再開の基準が規定されており、その結果として、Pivotal UC Pool においてリンパ球数が $200/\text{mm}^3$ 未満となった被験者で感染症が認められなかったことを以てリンパ球数に関する注意喚起が不要とは判断できない。し

⁷⁶⁾ MedDRA/JPT で陰部単純ヘルペス、陰部帯状疱疹、単純ヘルペス気管支炎、単純ヘルペス肺炎、単純ヘルペス性髄膜炎、単純ヘルペス性髄膜炎、単純ヘルペス性髄膜脊髄炎、単純ヘルペス性壊死性網膜炎、単純ヘルペス性食道炎、単純ヘルペス性外耳炎、単純ヘルペス性咽頭炎、単純ヘルペス性肺炎、単純ヘルペス再燃、単純ヘルペス性敗血症、単純ヘルペスウイルス血症、単純ヘルペスウイルス性尿道炎、ヘルペスウイルス感染、帯状疱疹、皮膚播種性帯状疱疹、播種性帯状疱疹、神経合併症を伴う帯状疱疹感染、帯状疱疹性髄膜炎、帯状疱疹性髄膜炎、帯状疱疹性髄膜脊髄炎、帯状疱疹性髄膜神経根炎、帯状疱疹性壊死性網膜炎、耳帯状疱疹、帯状疱疹性咽頭炎、帯状疱疹再燃、ヘルペス性下気道感染、ヘルペス性髄膜炎、眼部単純ヘルペス、眼帯状疱疹、口腔ヘルペス、ヘルペス後神経痛、水痘帯状疱疹性胃炎、水痘帯状疱疹性食道炎、水痘帯状疱疹性肺炎、水痘帯状疱疹性敗血症、水痘帯状疱疹ウイルス血症、水痘帯状疱疹ウイルス感染に該当する事象

たがって、今回の開発における本薬の感染症に係る安全性を実臨床でも担保するためには、臨床試験に準じて本薬投与中は定期的に血液検査を行い、リンパ球数が $200/\text{mm}^3$ 未満となった場合には、本薬を休薬し、感染症の徴候に注意し、投与再開についてはリンパ球数の回復を確認した上で判断するよう添付文書において注意喚起することが適切と考える。

水痘・带状疱疹について、臨床試験における規定と試験の結果を踏まえると、添付文書において特段の注意喚起は不要と考えるが、本薬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、本薬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、添付文書において感染症に関して、以下の点を注意喚起するとの申請者の説明は妥当と考える。

- ・ 重篤な感染症を有する患者に対して、本薬の投与を禁忌とする旨を明記する。
- ・ 感染症のリスクを増大させるおそれがあるため、本薬投与開始前に、リンパ球を含めた全血球数の検査値を確認することを注意喚起する。
- ・ 本薬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を注意喚起する。
- ・ 重篤な感染症があらわれた場合には、休薬し、適切な処置を行うことを注意喚起する。

7.R.3.4.5 進行性多巣性白質脳症 (PML) について

申請者は、PML について、以下のように説明している。

All UC Pool において、JC ウイルス (JCV) による脳での日和見感染症である PML を発現した被験者は認められなかったが、他の S1P 受容体調節薬が投与された患者で、PML が発現することが知られていることを踏まえて、本薬の投与中及び投与中止後は患者の状態を十分に観察し、PML が疑われる症状があらわれた場合には、本薬の投与を中止し、適切な処置を行うよう、添付文書で注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

All UC Pool において、PML を発現した被験者は認められなかったとはいえ、PML は S1P 受容体調節薬の既知のリスクであり、本薬の投与に際して PML の発症に十分注意する必要がある。したがって、添付文書において、本薬の投与中及び投与中止後は患者の状態を十分に観察し、PML が疑われた場合には、本薬の投与中であれば本薬の投与を中止することも含め、適切な処置を行うよう注意喚起するとの申請者の説明は妥当である。

7.R.3.4.6 可逆性後白質脳症症候群 (PRES) について

申請者は、PRES について、以下のように説明している。

All UC Pool において、PRES の発現は認められなかった。他の S1P 受容体調節薬が投与された患者で、PRES の発現が報告されていることから、添付文書において、他の S1P 受容体調節薬の投与により PRES が報告されていること、及び PRES を疑うような認知障害、行動変容、大脳性視覚障害といった神経学的又は精神医学的な症状や徴候、頭蓋内圧上昇が疑われる症状や徴候、神経機能低下の増悪が認められた場合には、速やかに適切な対応をとる旨を注意喚起するとともに、製造販売後調査等で引き続き情報収集して、得られた安全性に係る情報から、本薬のリスクベネフィットバランスへの影響を検討する。

機構は、以下のように考える。

PRES は S1P 受容体調節薬の既知のリスクであり、本薬の臨床試験では PRES の発現は認められなかったとはいえ、本薬の投与に際して PRES の発現に注意が必要であり、PRES が疑われる症状があらわれた場合には、本薬の投与を中止し、適切な処置を行うよう添付文書で注意喚起すると申請者の説明は妥当である。

7.R.3.4.7 悪性腫瘍について

申請者は、悪性腫瘍について、以下のように説明している。

All 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の発現状況は表 75 のとおりであった。

表 75 いずれかの群で 2 例以上に認められた
良性、悪性及び詳細不明の新生物に関する有害事象の発現状況 (All UC Pool)

事象名	プラセボ群 (322 例)	本薬 2 mg 群 (1,037 例)
総曝露期間 (人年)	121.7	1,094.6
良性、悪性及び詳細不明の新生物 に関する全事象	0.3 (1) [<0.01]	1.6 (17) [0.02]
大腸腺腫	0	0.4 (4) [<0.01]
肝血管腫	0	0.2 (2) [<0.01]
脂漏性角化症	0	0.2 (2) [<0.01]

発現割合% (例数) [曝露期間で調整した 1 人年あたりの例数]、MedDRA/J ver. 24.1

All UC Pool において、良性、悪性及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、副作用とは判断されなかった。その他重篤な有害事象は本薬 2 mg 群で 1 例（急性単球性白血病）に認められたが、副作用とは判断されなかった。

以上より、本薬の臨床試験における悪性腫瘍の発現は限られており、本薬との因果関係は明確ではないものの、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、添付文書において注意喚起するとともに、製造販売後調査等で引き続き情報収集して、得られた安全性に係る情報から、本薬のリスクベネフィットバランスへの影響を検討する。

機構は、以下のように考える。

本薬の臨床試験の成績からは、本薬と悪性腫瘍との関係は明確ではないものの、本薬と悪性腫瘍の関係を十分に検討可能な規模での評価はできていないこと、本薬は血中のリンパ球数を減少させ、悪性腫瘍に対する免疫応答を抑制する可能性があることから、悪性腫瘍の発現に注意することを添付文書で注意喚起すると申請者の説明は妥当である。また、製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、適時適切に医療現場に情報提供する必要がある。

7.R.3.4.8 呼吸器関連事象（感染症を除く）について

申請者は、呼吸器関連事象（MedDRA/J SOC「呼吸器、胸郭および縦隔障害」）について、以下のよう

に説明している。

S1P 受容体調節薬による治療を行った多発性硬化症患者において、FEV₁ の低下がみられた (Ann Pharmacother 2022; 56: 592-9) ことから、呼吸器関連事象について検討した。All UC Pool において、プラセボ群及び本薬 2 mg 群で認められた呼吸器関連の有害事象の発現状況は表 76 のとおりであり、いずれ

の投与群でも、呼吸器関連の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事象は、本薬 2 mg 群で 1 例（拘束性肺疾患）に認められ、副作用と判断されたものの、転帰は回復であった。

表 76 いずれかの群で 3 例以上に認められた呼吸器関連の有害事象の発現状況 (All UC Pool)

事象名	プラセボ群 (322 例)	本薬 2 mg 群 (1,037 例)
総曝露期間 (人年)	121.7	1,094.6
全呼吸器関連事象	3.7 (12) [0.10]	5.3 (55) [0.05]
咳嗽	0.6 (2) [0.02]	1.0 (10) [<0.01]
呼吸困難	0	0.9 (9) [<0.01]
口腔咽頭痛	0.6 (2) [0.02]	0.7 (7) [<0.01]
鼻閉	0	0.5 (5) [<0.01]
喘息	0.3 (1) [<0.01]	0.4 (4) [<0.01]
鼻出血	0.3 (1) [<0.01]	0.4 (4) [<0.01]
アレルギー性鼻炎	0	0.4 (4) [<0.01]
鼻漏	0	0.4 (4) [<0.01]

発現割合% (例数) [曝露期間で調整した 1 人年あたりの例数]、MedDRA/J ver. 24.1

Pivotal UC Pool に含まれる 301 試験及び 302 試験では、肺活量測定 (FEV₁、FVC 及び FEV₁/FVC 比) を試験開始時および治験実施計画書で規定したベースライン後の時点 (12 週時、52 週時 (301 試験のみ)、試験中止時、臨床的に必要な場合等) で実施した。また、スクリーニング時の FEV₁ または FVC が予測値の 70%未満および FEV₁/FVC 比が 0.70 未満の患者は除外し、試験中に FEV₁ 又は FVC が予測値の 50%未満に低下した被験者は、治験薬の投与を中止すると規定した。

Pivotal UC Pool において、来院別の呼吸機能検査値の平均値及びベースラインからの変化量の平均値の結果は表 77 のとおりであり、臨床的に意義のある変化は認められず、測定値がベースラインから 20% 以上減少した被験者も認められなかった。

表 77 呼吸機能検査値の推移 (Pivotal UC Pool)

		プラセボ群 (260 例)	本薬 2 mg 群 (527 例)
FEV ₁ (L)	ベースライン	3.62±0.91	3.51±0.90
	12 週時	3.65±0.89	3.44±0.90
	ベースラインからの変化量	-0.02±0.35	-0.05±0.36
	52 週時	3.52±0.93	3.30±0.96
FVC (L)	ベースライン	4.38±1.14	4.28±1.10
	12 週時	4.44±1.07	4.25±1.10
	ベースラインからの変化量	-0.01±0.48	-0.01±0.47
	52 週時	4.40±1.08	4.06±1.11
FEV ₁ /FVC (L/L)	ベースライン	0.89±0.69	0.85±0.45
	12 週時	0.89±0.67	0.89±0.69
	ベースラインからの変化量	0.02±0.87	0.03±0.74
	52 週時	0.81±0.10	0.86±0.58
	ベースラインからの変化量	-0.06±0.22	0.02±0.64

平均値±標準偏差

以上より、重度の呼吸器疾患のある患者は本薬により症状が悪化するおそれがあることを添付文書において注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

All UC Pool でのプラセボ群との比較で、本薬 2 mg 群に、呼吸器関連の有害事象の臨床的に問題となるような発現状況は認められておらず、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。

しかしながら、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、及び本薬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薬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添付文書において注意喚起すると申請者の説明は妥当である。また、呼吸器関連事象の発現状況について、製造販売後も臨床試験の対象より多様な背景を有する患者での情報も含めて引き続き情報収集して、得られた安全性に係る情報から、本薬のリスクベネフィットバランスへの影響を検討する必要がある。

7.R.3.4.9 血栓塞栓症について

機構は、他の S1P 受容体調節薬で血栓塞栓症の発現が認められていることを踏まえ、本薬による血栓塞栓症について説明するよう求め、申請者は以下のように説明した。

現時点において類薬を含む S1P 受容体調節薬が血栓塞栓症の原因となるかについては明らかではない。一方、炎症性腸疾患患者は、動脈血栓症と静脈血栓症のいずれに対しても発現リスクが高く（Lancet Gastroenterol Hepatol 2019; 4: 643-54）、UC 患者の静脈血栓塞栓性（VTE）事象の発現率は、1,000 人年あたり 1.10～2.44 と報告されている（Scand J Gastroenterol 2015; 50: 306-11、Gut 2011; 60: 937-43）。

All UC Pool における血栓塞栓症に関連する事象⁷⁾を発現した被験者の割合は、本薬 2 mg 群の 0.68%（7/1037 例〈曝露期間で調整した 1 人年あたりの例数は 0.01 未満〉：一過性脳虚血発作 2 例、急性心筋梗塞、表在性静脈血栓症、深部静脈血栓症、静脈血栓症及び末梢動脈閉塞性疾患各 1 例）及びプラセボ群の 0.31%（1/322 例〈曝露期間で調整した 1 人年あたりの例数は 0.01〉：深部静脈血栓症）であった。重篤な有害事象は本薬 2 mg 群で 4 例（一過性脳虚血発作 2 例、急性心筋梗塞及び深部静脈血栓症各 1 例）に認められた。投与中止に至った有害事象は本薬 2 mg 群で 2 例（一過性脳虚血発作及び急性心筋梗塞各 1 例）に認められた。これらの事象のうち、急性心筋梗塞の 1 例は治験担当医師により副作用と判断されたものの、被験者の年齢、喫煙歴、飲酒歴及びストレスを踏まえると、心血管系疾患のリスクを有していた可能性があることから、申請者は副作用ではないと判断した。なお、当該事象の転帰は回復であった。

以上より、本薬の臨床試験における血栓塞栓症に関連する有害事象の発現状況について、臨床的に問題となるような傾向は認められておらず、UC 患者の自然発生率に関する文献値と大きく異なること、及び本薬を含む S1P 受容体調節薬の投与により血栓塞栓症が発現するリスクが増加するとは明確ではないことから、血栓塞栓症に関する注意喚起は不要と考える。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明を踏まえると、現時点で本薬による血栓塞栓症について注意喚起が必要な状況とまでは言えない。ただし、他の S1P 受容体調節薬の投与による血栓塞栓症の発現が報告されていることも踏まえると、血栓塞栓症の発現状況について、製造販売後も臨床試験の対象より多様な背景を有する患者での情報も含めて引き続き情報収集して、得られた安全性に係る情報から、適時適切に本薬のリスクベネフィットバランスへの影響を検討する必要がある。

7.R.3.5 製造販売後の安全性情報について

申請者は、海外における本薬の製造販売後の安全性情報について、以下のように説明した。

⁷⁾ MedDRA/J SMQ 「動脈の塞栓及び血栓（狭域）」、「静脈の塞栓及び血栓（狭域）」及び「血管タイプ不明あるいは混合型の塞栓および血栓（狭域）」に該当する事象

本薬は、UC を対象に、米国において 2023 年 10 月に承認されて以降、2024 年 4 月までの海外における本薬の累積曝露量は ■ 人年と推定された。最新の定期的安全性報告のデータロック日(2024 年 4 月)までの海外における安全性情報について、臨床試験における有害事象の発現状況と大きく異なる傾向は認められず、本薬の安全性に関する新たな懸念は認められなかった。

機構は、海外における本薬の製造販売後の安全性情報において、現時点では、臨床試験と異なる新たな安全性の懸念を示唆するような事象等は認められていないとした申請者の説明を妥当と判断した。

7.R.4 臨床的位置付けについて

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

現在、中等症から重症の活動期にある UC 患者に対して、既存治療である 5-ASA 製剤、コルチコステロイド、タクロリムス等の免疫抑制剤、生物学的製剤、JAK 阻害剤等が使用されている（『潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針 令和 5 年度改訂版（令和 6 年 3 月 31 日）』厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」（久松班）令和 5 年度分担研究報告書）。しかしながら、いずれの治療においても一定の効果不十分例、効果減弱例及び不耐容例が認められており、新規治療薬の必要性は依然として高い（*Gastroenterology* 2020; 158: 1450-61）。本薬は、S1P 受容体に対する調節作用により、リンパ節等のリンパ系組織にリンパ球を滞留させることで、腸等の炎症部位へのリンパ球の遊走を抑制することにより、抗炎症作用を発揮し、疾患活動性を低下させることが期待される。

301 試験、302 試験及び 308 試験の結果から、既存治療（5-ASA 製剤、ステロイド、免疫抑制剤、生物学的製剤、JAK 阻害薬等）で効果不十分な中等症から重症の UC に対する本薬の有効性は期待でき（7.R.2 参照）、安全性については臨床上問題となる点は認められなかった（7.R.3 参照）。したがって、本薬は、既存治療で効果不十分な中等症から重症の UC 患者に対する治療選択肢の一つとなると考えられる。

機構は、301 試験、302 試験及び 308 試験の対象患者及び試験成績を踏まえ、本薬は他の生物学的製剤、JAK 阻害剤及び S1P 受容体調節薬と同様に、既存治療（5-ASA 製剤、ステロイド、免疫抑制剤、生物学的製剤、JAK 阻害薬等）で効果不十分な中等症から重症の UC 患者に対する治療選択肢の一つになると考える。

7.R.5 効能・効果について

機構は、本薬の効能・効果について、以下のように考える。

301 試験、302 試験及び 308 試験において、既存治療で効果不十分な中等症から重症の UC に対する本薬の臨床的意義のある有効性は示され（7.R.2 参照）、示された有効性を踏まえると、安全性は許容可能と判断できる（7.R.3 参照）。

一方で、301 試験は treat-through 試験であり、308 試験は 302 試験完了後の日本人被験者を寛解の有無等によらず再無作為化せずに組み入れた試験であった。したがって、301 試験及び 308 試験は導入期に臨床的改善又は寛解が認められた患者を再無作為化し本薬の維持効果を検証する試験デザインではなかったことを踏まえると、本薬の効能・効果は、承認申請のとおり、「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）」とすることが妥当である。また、臨床試験における選択基準・除外基準を踏まえ、効能・効果に関連する注意において、「過去の治療において、他の薬物療

法 (5-ASA 製剤、ステロイド、免疫抑制剤、生物学的製剤、JAK 阻害薬等) 等の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」旨を注意喚起し、効能・効果にある「既存治療」を具体的に規定することが適切と考える。

7.R.6 用法・用量について

7.R.6.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

海外第 II 相試験 (003 試験) において、本薬 1 又は 2 mg の 1 日 1 回経口投与を検討した結果、有効性の結果は用量依存的であり、本薬 2 mg 群において、主要評価項目でプラセボ群との間に統計学的に有意な差が認められた (7.1.1 参照)。また、003 試験からの継続投与試験である 005 試験において、本薬 2 mg 群で 52 週までの良好な安全性及び忍容性が認められた (7.1.2 参照) ことから、301 試験、302 試験及び 308 試験で評価する用法・用量として、本薬 2 mg の 1 日 1 回経口投与を選択した。

302 試験の主要評価項目である「12 週時の臨床的寛解を達成した被験者の割合」で、本薬 2 mg 群とプラセボ群の群間に統計学的に有意な差が認められた。また、維持期を含めた投与期全体を評価した 301 試験及び 308 試験の主要評価項目である「52 週時⁷⁸⁾の臨床的寛解を達成した被験者の割合」でも、本薬 2 mg 群とプラセボ群の群間に統計学的に有意な差が認められ (7.R.2 参照)、本薬 2 mg の 1 日 1 回経口投与の有効性が示された。安全性については、投与期間全体を通してプラセボ群と本薬 2 mg 群との間に臨床的に問題となる違いは認められなかった (7.R.3 参照)。また、本薬の臨床試験の結果から、UC 患者に本薬 2 mg を 1 日 1 回経口投与した際の本薬の血漿中トラフ濃度 (表 25)、有効性 (7.R.2 参照) 及び安全性 (7.R.3 参照) に、日本人 UC 患者及び外国人 UC 患者で明らかな差異は認められなかった。

以上より、本薬の用法・用量は「通常、成人にはエトラシモドとして 2 mg を 1 日 1 回経口投与する」とすることが妥当と考えた。

機構は、内因性及び外因性の民族的要因に関する検討や臨床試験で認められた有効性及び安全性の成績を踏まえ、本邦における既存治療で効果不十分な中等症から重症の UC 患者に対する本薬の用法・用量を「通常、成人にはエトラシモドとして 2 mg を 1 日 1 回経口投与する」と設定するとした申請者の説明は妥当と考える。

7.R.6.2 UC に対する既存の治療薬との併用について

申請者は、UC に対する既存の治療薬と本薬との併用について、以下のように説明している。

UC 患者を対象とした本薬の臨床試験では、本薬の有効性及び安全性評価に影響を及ぼすと考えられる既存の免疫抑制剤、生物学的製剤及び JAK 阻害剤の併用を禁止しており、UC 患者に本薬と免疫抑制剤、生物学的製剤及び JAK 阻害剤を併用した際の有効性及び安全性は確立していない。したがって、本薬と免疫抑制剤、生物学的製剤及び JAK 阻害剤の併用を避けるように添付文書で注意喚起することとする。一方、本薬の臨床試験では、ステロイドとの併用は禁止されておらず、All UC Pool におけるステロイドの併用の有無別の有害事象の発現状況の概要は表 78 のとおりであった。ステロイドとの併用は、本薬の有効性 (7.R.2.2.2 及び 7.R.2.3.2 参照) 及び安全性に影響を及ぼさなかったことから、ステロイドとの併用に係る注意喚起は不要と考える。

⁷⁸⁾ 308 試験 (40 週) は 302 試験 (12 週) と合わせて 52 週時の評価。

表 78 ステロイドの併用の有無別の有害事象の概要 (All UC Pool、安全性解析対象集団)

	ステロイドの併用あり		ステロイドの併用なし	
	プラセボ群 (100 例)	本薬 2 mg 群 (264 例)	プラセボ群 (222 例)	本薬 2 mg 群 (773 例)
全有害事象	53.0 (53)	73.1 (193)	53.6 (119)	71.3 (551)
全副作用	11.0 (11)	23.9 (63)	6.3 (14)	32.0 (247)
重篤な有害事象	10.0 (10)	9.1 (24)	3.2 (7)	9.1 (70)
重篤な副作用	0	0	0.5 (1)	0.6 (5)
投与中止に至った有害事象	4.0 (4)	9.1 (24)	2.3 (5)	8.2 (63)
投与中止に至った副作用	1.0 (1)	2.7 (7)	0.5 (1)	3.8 (29)

発現割合% (例数)

機構は、UC 患者に本薬と免疫抑制剤、生物学的製剤及び JAK 阻害剤を併用投与した際の有効性及び安全性は不明であることから本薬と免疫抑制剤、生物学的製剤及び JAK 阻害剤との併用を避けるよう添付文書で注意喚起し、臨床試験におけるステロイドとの併用時の成績等を踏まえ、本薬とステロイドとの併用に係る注意喚起は不要とした申請者の説明は妥当と判断した。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後に表 79 のような特定使用成績調査を計画している。

表 79 特定使用成績調査実施計画骨子 (案)

目 的	使用実態下における本薬長期投与時の安全性等の検討
調査方法	中央登録方式
対象患者	潰瘍性大腸炎患者
予定症例数	安全性解析対象症例として 525 例
観察期間	52 週間又は投与中止時まで
主な調査項目	患者背景 (UC に対する治療歴、合併症、既往歴等)、本薬の投与状況、有害事象、有効性評価

機構は、QT 延長 (7.R.3.4.1 参照)、呼吸器関連事象 (7.R.3.4.8 参照) 及び血栓塞栓症 (7.R.3.4.9 参照) の発現状況について、製造販売後においても引き続き検討し、実臨床におけるそれら事象の発現状況が本薬のリスクベネフィットバランスに及ぼす影響を検討する必要があると考える。

7.R.8 小児の UC に対する開発について

申請者は、小児の UC に対する本薬の開発について、以下のように説明している。

2025 年 3 月現在、12 歳以上 18 歳未満の中等症から重症の UC 患者を対象とした国際共同試験 (C5041010 試験) を実施中である。また

機構は、以下のように考える。

小児における UC の罹患状況及び治療選択肢を踏まえると、小児患者に対する本薬の開発の必要性はあると判断する。また、「成人を対象とした医薬品の開発期間中に行う小児用医薬品の開発計画の策定について」(令和 6 年 1 月 12 日付け 医薬薬審発 0112 第 3 号) に基づき、本薬の小児の UC に対する開発計画を確認した。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、CTD 5.3.5.1-3 において以下の事項が認められたため、承認申請者に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

治験依頼者

- ・ 治験依頼者は、電子データ処理システムにより治験責任医師等が作成した症例報告書の一部を治験責任医師が確認できない運用を行っていた。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-3）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の既存治療で効果不十分な中等症から重症の潰瘍性大腸炎に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。本品目は潰瘍性大腸炎における治療の選択肢の一つとして、臨床的意義があると考ええる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 7 年 5 月 19 日

申請品目

〔販 売 名〕	ベルスピティ錠 2 mg
〔一 般 名〕	エトラシモド L-アルギニン
〔申 請 者〕	ファイザー株式会社
〔申請年月日〕	令和 6 年 6 月 28 日

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 有効性及び安全性について

専門協議において、審査報告 (1) の「7.R.1 海外第 III 相試験 (APD334-301 試験)、国際共同 III 相試験 (APD334-302 試験)、国内第 III 相試験 (APD334-308 試験) の試験計画について」、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、専門協議における議論等を踏まえ、以下のとおり本薬の添付文書の警告欄で注意喚起することが適切と判断し、申請者は適切に対応した。

〔警告〕

- 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。
- 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。
- 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。
- 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。

1.2 臨床的位置付け、効能・効果及び用法・用量について

専門協議において、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付けについて」、「7.R.5 効能・効果について」及び「7.R.6 用法・用量について」に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のとおり設定するとともに、効能・効果に関連する注意及び用法・用量に関連する注意で以下の注意喚起をすることが適切と判断し、申請者は適切に対応した。

[効能・効果]

中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）

[効能・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。

[用法・用量]

通常、成人にはエトラシモドとして2 mgを1日1回経口投与する。

[用法・用量に関連する注意]

- ・ 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。
- ・ 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。

1.3 製造販売後の検討事項について

専門協議において、審査報告(1)の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、専門協議における議論等を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表80に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表81及び表82に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表80 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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 ・ 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	・ 65歳以上の高齢者における安全性
有効性に関する検討事項		
・ 該当なし		

表 81 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・特定使用成績調査	・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

表 82 特定使用成績調査実施計画骨子（案）

目 的	使用実態下における本薬長期投与時の安全性等の検討
調査方法	中央登録方式
対象患者	潰瘍性大腸炎患者
予定症例数	安全性解析対象症例として 525 例
観察期間	52 週間又は投与中止時まで
主な調査項目	患者背景（UC に対する治療歴、合併症、既往歴等）、本薬の投与状況、有害事象、有効性評価

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。また、本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年と判断する。

[効能・効果]

中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）

[用法・用量]

通常、成人にはエトラシモドとして 2 mg を 1 日 1 回経口投与する。

[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。

以上

別 記

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
5-ASA	5-Aminosalicylate acid	5-アミノサリチル酸
5-HT	Serotonin receptor	セロトニン受容体
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AMP	Adenosine monophosphate	アデノシン一リン酸
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
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
ATP	Adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC	Area under the concentration versus time curve	濃度－時間曲線下面積
AUC _{0.25-48h}	—	投与 15 分後から投与 48 時間後までの AUC
AUC _{24h}	—	投与開始時から投与 24 時間後までの AUC
AUC _{312h}	—	投与開始時から投与 312 時間後までの AUC
AUC _{inf}	—	投与開始時から投与後無限大時間までの AUC
AUC _{last}	—	投与開始時から定量可能な最終測定時点までの AUC
AUC _{ss}	AUC at steady state	定常状態の AUC
AUC _{tau}	—	投与間隔での AUC
AUC _{tau,ss}	—	定常状態の AUC _{tau}
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BMI	Body mass index	体格指数
BSEP	Bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
Caco-2 細胞	—	ヒト結腸がん由来細胞
cAMP	Cyclic adenosine monophosphate	環状アデノシン一リン酸
CCK	Cholecystokinin receptor	コレシストキニン受容体
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Clearance	クリアランス
CL/F	Apparent oral clearance	見かけの経口クリアランス
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C _{max,ss}	C _{max} at steady state	定常状態の C _{max}
COVID-19	Coronavirus Disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
C _{trough}	Trough plasma concentration	血漿中トラフ濃度
C _{trough,ss}	C _{trough} at steady state	定常状態の C _{trough}
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	シトクロム P450
D ₁	Zero-order absorption duration	0 次吸収時間
DMSO	Dimethylsulfoxide	ジメチルスルホキシド
EC ₅₀	50% effective concentration	50%有効濃度
EE	Ethinylestradiol	エチニルエストラジオール
efflux ratio	—	吸収方向の透過係数に対する分泌方向の透過係数の比

eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
F ₁	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FEV ₁	Forced expiratory volume in 1 second	1 秒間の努力呼気量
FVC	Forced vital capacity	努力肺活量
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
γ-GTP	Gamma-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
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
HEK293 細胞	Human embryonic kidney cell line 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ネル遺伝子
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC ₅₀	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
I _{KACH}	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ネル
IL	Interleukin	インターロイキン
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
ITT	Intent-to-treat	—
JAK	Janus kinase	ヤヌスキナーゼ
k _a	Absorption constant	吸収速度定数
K _i	Inhibitory constant	阻害定数
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LVG	Levonorgestrel	レボノルゲストレル
MATE	Multidrug and toxic extrusion transporter	多剤排出輸送体
MCH	Mean corpuscular hemoglobin	平均赤血球ヘモグロビン
MCHC	Mean corpuscular hemoglobin concentration	平均赤血球ヘモグロビン濃度
MCV	Mean corpuscular volume	平均赤血球容積
MDCKII 細胞	Mardin-Darby canine kidney II cells	イヌ腎臓尿細管上皮由来 II 細胞
MH	Mantel-Haenszel	—
MITT	Modified intent-to-treat	—
MMS	Modified Mayo score	—
mRNA	Messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリ ン酸
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NOAEL	No observed adverse effect level	無毒性量
NZW	New zealand white	ニュージーランドホワイト
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
P _{app}	Apparent permeability	見かけの透過係数

$P_{app} A \rightarrow B$	P_{app} in apical to basolateral direction	頂端膜 (Apical) 側から側底膜 (Basolateral) 側への P_{app}
PAR	Proven Acceptable Range	証明された許容範囲
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
PLGF	Placental growth factor	胎盤増殖因子
PM	Poor Metabolizer	低代謝能者
PT	Prothrombin time	プロトロンビン時間
Q/F	Apparent intercompartmental clearance after oral dosing	経口投与の見かけのコンパートメント間クリアランス
QT	QT interval	QT 間隔
QTc	Corrected QT interval	心拍数で補正された QT 間隔
QTcF	Fridericia-corrected QT interval	Fridericia 法の補正式を用いて心拍数で補正された QT 間隔
$\Delta\Delta QTcF$	—	QTcF のベースラインからの変化量のプラセボとの差
SIP	Sphingosine 1-phosphate	スフィンゴシン 1-リン酸
SD	Sprague-Dawley	—
Sf9 細胞	—	昆虫卵巣由来細胞
SMQ	Standardized MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
t_{max}	Time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
$TNF\alpha$	Tumour necrosis factor alpha	腫瘍壊死因子 α
UC	Ulcerative colitis	潰瘍性大腸炎
UGT	Uridine diphosphate-glucuronosyltransferase	ウリジン二リン酸-グルクロン酸転移酵素
UV/VIS	Ultraviolet-visible spectrum	紫外可視吸収スペクトル
V_2/F	Volume of the central compartment	中心コンパートメントの見かけの分布容積
V_3/F	Volume of the peripheral compartment	末梢コンパートメントの見かけの分布容積
V_{ss}	Volume of distribution at steady state	定常状態の分布容積
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本薬	—	エトラシモド L-アルギニン
薬物相互作用ガイドライン	—	「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」(平成 30 年 7 月 23 日付け 薬生薬審発 0723 第 4 号)